

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe LAPALUS
né le 22 septembre 1945 à Dijon (Côte d'Or)

Présentée et soutenue publiquement le 21 Décembre 1973

La période réfractaire
auriculaire ;
ses modifications chez le chien
narcosé sous l'influence
de quelques antiarythmiques

Président : M. DUCHÊNE-MARULLAZ, *Professeur*

Membres du Jury : M. GRAS, *Professeur*

M. MEYNIEL, *Professeur*

M. SCHAFF, *Professeur à la Faculté de Strasbourg*

Mme LAVARENNE, *Maître de Conférences Agrégé*

IMPRIMERIE PAUL COUTY
CLERMONT - FERRAND

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe LAPALUS
né le 22 septembre 1945 à Dijon (Côte d'Or)

Présentée et soutenue publiquement le 21 Décembre 1973

La période réfractaire
auriculaire;
ses modifications chez le chien
narcosé sous l'influence
de quelques antiarythmiques

Travail du Laboratoire de Pharmacologie Médicale,
Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand,
et de l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat

Président : M. DUCHÊNE-MARULLAZ, *Professeur*

Membres du Jury : M. GRAS, *Professeur*

M. MEYNIEL, *Professeur*

M. SCHAFF, *Professeur à la Faculté de Strasbourg*

Mme LAVARENNE, *Maître de Conférences Agrégé*

IMPRIMERIE PAUL COUTY
CLERMONT - FERRAND
1973

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Philippe BOUTIER

Docteur en Médecine, ancien élève de l'École

Préparée à l'École de Médecine de la Faculté de Médecine de Paris

La période rétrograde

autour de

ses modifications chez le chien

analysée sous l'influence

de quelques



Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Médecine

Le 10 Mars 1904

et de l'École de Médecine de la Faculté de Médecine de Paris

Présentée par le Docteur en Médecine, ancien élève de l'École

de Médecine de la Faculté de Médecine de Paris

Philippe BOUTIER

Docteur en Médecine, ancien élève de l'École de Médecine de la Faculté de Médecine de Paris

Présentée par le Docteur en Médecine, ancien élève de l'École de Médecine de la Faculté de Médecine de Paris

Présentée par le Docteur en Médecine, ancien élève de l'École

de Médecine de la Faculté de Médecine de Paris

1904

UNIVERSITE DE CLERMONT

Président : R. KOHLMULLER.
Vice-Président : M. LEMOSSE.
Secrétaire Générale : Mme CHOPART.

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : G. MEYNIEL.
Premier Vice-Doyen : P. LATAIX.
Deuxième Vice-Doyen : L. BOUCHER.
Directeur honoraire : M. MERLE.
Professeurs honoraires : Mme BLANQUET, MM. GERMAIN, PETIT, THOMAS, VAURS, WILLEMIN-CLOG.

I. — PROFESSEURS TITULAIRES :

MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
BAUDON. — Clinique obstétricale.
BERGERON. — Pathologie Médicale.
CHAMPEIX. — Médecine Légale et Médecine Sociale.
CLUZEL. — Bactériologie et Hygiène.
COULET. — Botanique et Microbiologie.
DASTUGUE. — Biochimie Médicale.
DELAGE. — Anatomie Pathologique.
DUCHENE-MARULLAZ. — Pharmacologie.
FOURRIER. — Pathologie Chirurgicale.
GRAS. — Clinique Médicale A.
JACQUEMET. — Technique chirurgicale.
JALLUT. — Séméiologie médicale.
JANNY. — Neuro-Chirurgie.
LATAIX. — Clinique Chirurgicale B.
MERCIER. — Anatomie.
MEYNIEL. — Biophysique médicale.
MOLINA. — Clinique Pneumo-physiologique.
POROT. — Clinique neurologique et psychiatrique.
Mlle RAMPON. — Thérapeutique.
MM. RAYNAUD. — Clinique Médicale Infantile.
ROUHER. — Clinique Ophtalmologique.
TERRASSE. — Clinique médicale B.
THIEBLOT. — Physiologie.
TOURNILHAC. — Neurologie.
TURCHINI. — Histologie et Embryologie.

II. — PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL :

MM. ALFIERI. — Biophysique Médicale.
NEVEU. — Urologie.
PIGNIDE. — Médecine Générale.
REY. — Maladies Infectieuses.
VIALLET. — Electro-Radiologie.

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. BOURDEIX. — Chirurgie Générale.
MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.
Mme MOINADE. — Médecine Générale et Thérapeutique.
MM. MONTREUIL. — Neuro-Chirurgie.
VENRIES DE LAGUILLAUMIE. — Anatomie Pathologique.

IV. — MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

MM. BAGUET. — Thérapeutique, Réanimation Médicale.
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie.
BEYTOUT. — Bactériologie - Virologie.
BOUCHER. — Physiologie.
BRUHAT. — Gynécologie et Obstétrique.
CHABANNES. — Neuro-Chirurgie.
CONSTANTIN. — Anesthésiologie.
GAILLARD DE COLLOGNY. — Oto-Rhino-Laryngologie.
GENTOU. — Biochimie Médicale.
GLANDDIER. — Chirurgie Générale.
Mme LAVARENNE. — Pharmacologie Médicale.

MM. MALET. — Histologie, Embryologie, Cytogénétique.
MARCHEIX. — Médecine Interne.
PERI. — Stomatologie.
PLAGNE. — Cancérologie Clinique.
PLANCHE. — Psychiatrie d'Adultes.
SOLE. — Ophtalmologie.
TEINTURIER. — Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive.
VANNEUVILLE. — Anatomie et Organogénèse
(Option Clinique. Chirurgie Générale).

V. — **MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE :**

M. POURHADI. — Histologie - Embryologie.

VI. — **DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ :**

MM. CATILINA. — Médecine Légale et Toxicologie.

COUDERT. — Psychiatrie d'Adultes.

Mme FONCK-CUSSAC. — Anatomie - Pathologique.

M. BUSSIÈRE. — Rhumatologie.

Attaché Principal de la Faculté de Médecine : F. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).

A MES PARENTS

*En témoignage de ma reconnaissance et de mon
affection.*

A FRANÇOISE

A MA FILLE DELPHINE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRÈRES, BEAUX-FRÈRES ET BELLES-SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

Avant-propos

Monsieur le Professeur Duchêne-Marullaz nous a accueilli, au début de nos études médicales, dans un Laboratoire qui venait d'être créé et dont il a assuré le développement rapide. Sa disponibilité totale au service de la recherche, de l'enseignement et de la formation de ses élèves, son souci permanent de favoriser l'expression des valeurs humaines, ont permis l'éclosion d'une équipe à laquelle nous sommes heureux et fiers d'appartenir. Il a inspiré notre travail et suivi sa réalisation. Nous lui témoignons très respectueusement notre reconnaissance et notre fidèle attachement.

Monsieur le Professeur Gras a bien voulu accepter de juger notre travail. Nous avons pu, au cours de notre stage hospitalier, apprécier la rigueur de son enseignement et son remarquable sens clinique. Qu'il trouve ici l'expression de notre déférente gratitude.

Interne en Pharmacie dans le Service de Monsieur le Doyen Meyniel, nous avons apprécié ses grandes qualités scientifiques et humaines. Il a suivi avec bienveillance nos études pharmaceutiques et médicales. Nous sommes attachés à la Physique médicale par des liens qui ne sont pas uniquement scientifiques, mais qui, par leurs caractères personnels, permettent une collaboration profonde et permanente. Nous l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

Nous sommes heureux que Monsieur le Professeur Schaff ait accepté de venir de Strasbourg pour siéger dans notre jury. Son attachement à l'Institut de Recherches Cardiolologiques de Royat nous a permis de bénéficier de son expérience dans le domaine de la physiologie et de nouer avec lui des relations amicales et enrichissantes.

Avec la rigueur scientifique et le goût de la perfection qui la caractérisent, Madame le Professeur Lavarenne a pris une large part à l'élaboration de ce travail. La clarté de son enseignement a marqué nos études médicales. Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre déférente estime.

Introduction

Les progrès réalisés dans le traitement des arythmies cardiaques proviennent tout à la fois d'une précocité accrue du diagnostic, essentiellement électrocardiographique, d'une meilleure connaissance de la pathogénie des troubles du rythme et du mode d'action des antiarythmiques, enfin de l'utilisation courante du choc électrique. Si l'efficacité de la cardioversion est indéniable, il n'en demeure pas moins que les médications antiarythmiques restent d'un intérêt certain en pratique cardiologique, ne serait-ce que pour retarder, voire empêcher la réapparition de la fibrillation auriculaire ou ventriculaire.

En réalité, un facteur essentiel conditionne l'efficacité d'un tel traitement : il s'agit de l'état latent des cellules cardiaques. Un médicament antiarythmique ne s'avérera efficace que si les cellules automatiques sont aptes à la dépolarisation et les cellules banales susceptibles de se laisser dépolariser, la contractilité de celles-ci étant en outre assurée par le couple actinomyosine-calcium.

L'étude plus précise des propriétés électrophysiologiques rendue possible grâce à la technique des microélectrodes de Ling et Gérard (1948) a permis une classification des antiarythmiques que n'avait pu permettre l'étude de l'activité protectrice ou curatrice vis-à-vis des arythmies expérimentales.

Ces modèles expérimentaux avaient néanmoins situé le lieu d'action privilégié des principales substances, certaines techniques réalisant des troubles du rythme auriculaires, d'autres des arythmies ventriculaires. Les études sur fragments isolés (oreillette, muscle papillaire) avaient en outre précédé ou complété la mise en évidence de ces propriétés.

En fait, un médicament antiarythmique toujours actif sur la phase de dépolarisation peut également modifier les phases de la repolarisation, justifiant tout l'intérêt porté aux modifications de l'état réfractaire du cœur, essentiellement dans les phases 2 et 3 du potentiel d'action. L'étude de la période réfractaire et plus précisé-

ment de ses deux phases principales — absolue et relative — revêt donc une grande importance pratique. Par exemple, on sait désormais qu'il est possible en augmentant la durée de la période réfractaire effective, d'agir efficacement sur les troubles auriculaires du rythme. De même, tout allongement éventuel de la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire ou du ventricule peut être à l'origine de la réversibilité de troubles du rythme supra-ventriculaires ou ventriculaires.

Ce travail a pour objet l'étude des modifications de la période réfractaire auriculaire sous l'influence des médications anti-arythmiques, l'essentiel de nos connaissances sur ce sujet étant relativement récent. La quinidine, qui demeure l'antiarythmique de référence, est le meilleur exemple de cette évolution. C'est ainsi qu'initialement, Lewis et al. (1921) avaient affirmé une prolongation de la période réfractaire absolue, notion en accord avec la théorie de Lewis sur la fibrillation. Toutefois, en 1926, Lewis et Drury, sensibles aux faits et aux arguments apportés la même année par Love, reconnaissent avec cet auteur que la quinidine, non seulement ne prolonge pas la période réfractaire absolue, mais peut même parfois la raccourcir.

L'hypothèse initiale de Lewis a été reprise, cependant que l'ensemble du problème évoluait à la suite des travaux d'Adrian (1921), Wedd et Blair (1942), Dawes (1946), de Elio (1947), Gold (1950), Dawes et Vane (1951), mais surtout de Vaughan Williams (1958). Cette question était devenue d'un grand intérêt pratique pendant la deuxième guerre mondiale, au cours de laquelle la pénurie de quinine et de son isomère optique, la quinidine, rendait urgente la découverte de nouveaux antiarythmiques. C'est pour simplifier l'étude de tels médicaments que Dawes a proposé en 1946, la méthode simple bien qu'indirecte de mesure de la période réfractaire à laquelle son nom devait être attaché, et qui a été le point de départ du travail original que nous présentons ici. Avant d'aborder notre propos, il a paru nécessaire d'apporter dans un premier chapitre, de rapides notions sur les méthodes d'étude dont dispose l'expérimentateur pour reconnaître les molécules susceptibles de donner d'intéressants antiarythmiques. La notion de période réfractaire sera développée dans le deuxième chapitre, ainsi que ses méthodes d'étude. Parmi celles-ci, une place privilégiée est consacrée à la technique de Dawes. Les caractéristiques des principaux antiarythmiques ainsi que leur action sur la période réfractaire déterminée par les méthodes énumérées ci-dessus, seront relatées dans le troisième chapitre. Enfin, l'application de la méthode de Dawes au chien en bloc auriculo-ventriculaire et les résultats qu'elle nous a permis d'acquérir, seront rapportés dans le quatrième chapitre. La comparaison de ces résultats avec ceux de la littérature, ainsi qu'une réflexion sur l'intérêt de la méthode décrite, feront l'objet d'une discussion.

Méthodes générales d'étude des antiarythmiques

La connaissance plus intime des mécanismes physiopathologiques des troubles du rythme chez l'homme a entraîné un perfectionnement des méthodes d'étude des médicaments antiarythmiques. Inversement, les modèles expérimentaux d'arythmie ont permis d'approfondir les mécanismes des rythmes anormaux ou ectopiques. Si des discordances ont pu apparaître entre les prédictions expérimentales et les résultats cliniques, le problème semble actuellement dépassé, car une étude complète d'une molécule à visée antiarythmique doit faire appel à des essais, non seulement sur les potentiels transmembranaires cellulaires, mais encore sur l'excitabilité du cœur *in situ* et enfin, sur les troubles du rythme induits artificiellement.

Les différentes méthodes d'étude de ces substances ont fait l'objet depuis une vingtaine d'années de nombreuses mises au point : nous citerons Wiggers et Wegria (1940), Dawes (1952), Winbury (1956), Hoffman et Cranefield (1960), Vaughan Williams et Szekeres (1961), et plus récemment Bassett et Hoffman (1971). Tous insistent sur les deux possibilités qui s'offrent au pharmacologue lors de l'étude d'une substance à visée antiarythmique :

1° Créer des arythmies expérimentales, susceptibles d'être prévenues ou arrêtées par la substance étudiée. Dans ce cadre, seule la création d'arythmies auriculaires sera rappelée, les troubles du rythme ventriculaires débordant le cadre de notre travail.

2° S'intéresser aux phénomènes physiopathologiques intervenant dans le développement des arythmies et, en conséquence, aux variations des paramètres électriques influencés directement par les antiarythmiques à l'échelon cellulaire. Pour l'électrophysiologiste, l'origine des troubles du rythme réside dans des anomalies, soit de la formation, soit de la conduction de l'influx ou bien encore, dans l'association de ces perturbations (Watanabe et Dreifus, 1970). C'est dire que de nombreux aspects de la fonction cardiaque pourront être modifiés par les antiarythmiques. Le concept de la simple fonction

bathmotrope qui voulait, au début du siècle, englober tout le problème de l'excitabilité, s'est profondément élargi. Il est nécessaire actuellement de considérer :

- le développement du potentiel d'action cellulaire, qu'il évolue spontanément comme dans les zones d'automatisme, ou qu'il soit induit comme dans le myocarde banal,
- la durée et l'amplitude de ce potentiel,
- l'excitabilité de la fibre cardiaque,

et de compléter cette étude par celle :

- de la vitesse de conduction de l'influx sinusal,
- enfin, de la période réfractaire, appréciée directement ou indirectement selon la méthode de Dawes ou ses adaptations.

Il convient également d'étudier la dépendance de la fonction cardiaque vis-à-vis des systèmes d'innervation extrinsèque cardiaque.

Ces études seront menées le plus souvent sur tissu auriculaire isolé, mais devront l'être également chez l'animal entier.

I. — CREATION D'ARYTHMIES EXPERIMENTALES AURICULAIRES.

L'interprétation du mode d'action des antiarythmisants est rendue difficile par l'absence d'explication satisfaisante de certains troubles du rythme auriculaires. Si, comme nous le verrons, la genèse des troubles de la formation de l'influx (automaticité) ou de sa conduction (bloc de conduction ou bloc unidirectionnel) est relativement élucidée, par contre celle de la fibrillation auriculaire fait l'objet de nombreuses controverses. L'hypothèse de Lewis d'une phase circulaire d'excitation autour des gros tronc veineux s'abouchant dans l'oreillette droite, fut remise en question par Prinzmetal (1952) et Scherf et al. (1953) qui expliquèrent la fibrillation par la genèse d'un foyer ectopique. On considère actuellement, sans connaître les mécanismes exacts de déclenchement d'un foyer ectopique, ou même en envisageant des sources multiples d'influx, que la fibrillation est entretenue par de nombreuses zones de micro-réentrées consécutives à des troubles de la conduction locale, probablement des îlots de tissu réfractaire.

Depuis longtemps pourtant, la création de fibrillation auriculaire expérimentale est un procédé classique d'étude des antiarythmisants. Il est remarquable de constater que la facilité de reproduction de ce trouble du rythme chez l'animal n'a que peu contribué à la connaissance intime de son mécanisme.

Nombreuses sont donc les possibilités de création d'arythmies auriculaires. Seront abordées successivement :

- 1° les arythmies complètes induites par l'aconitine;

2° les arythmies complètes provoquées par une stimulation électrique auriculaire directe;

3° celles obtenues par hypertonie vagale, que cette hypertonie soit isolée ou bien réalisée en hypokaliémie ou hyperkaliémie, ou encore associée à une stimulation électrique;

4° les flutters auriculaires obtenus chez l'animal par création d'une lésion mécanique (méthode de Rosenblueth et Garcia Ramos, 1947).

1° ARYTHMIES COMPLÈTES INDUITES PAR L'ACONITINE.

L'aconitine est utilisée depuis 1947 (méthode de Scherf) dans la création de troubles du rythme auriculaires. Nombreuses sont ses modalités d'administration :

— Application focale sur l'oreillette d'un tampon de coton saturé à 0,05 p. 100 de nitrate d'aconitine. Successivement, extra-systoles, tachycardie, flutter et fibrillation peuvent être obtenus par cette méthode chez l'animal thoracotomisé.

— Application, sur oreillette isolée essentiellement, d'un disque de papier filtre, imprégné d'une solution à 2,5 p. 100 (MacLeod et Reynolds, 1962).

— Perfusion intraveineuse d'aconitine engendrant une fibrillation auriculaire, soit chez l'animal intact, soit sur cœur isolé et perfusé (Tripod, 1951).

Cette catégorie d'arythmie ne fait intervenir aucun facteur adrénergique et selon Pamintuan et al. (1970), il s'agit de l'apparition de potentiels résiduels de grande amplitude donnant naissance à des arythmies en foyer. Winbury (1956) a confirmé la bonne corrélation existant entre la capacité des médicaments à prévenir ou arrêter les arythmies auriculaires à l'aconitine, et celles obtenues par stimulation électrique.

2° ARYTHMIES AURICULAIRES OBTENUES PAR STIMULATION ÉLECTRIQUE.

a) L'interposition d'une seule décharge électrique appliquée directement à la fin de la période réfractaire absolue, c'est-à-dire, en période vulnérable, comme le fit De Boer (1921), peut induire une arythmie complète. On peut de la sorte, déterminer un seuil de fibrillation susceptible d'être influencé par les anti-arythmisants. Wiggers et Wegria (1940) tout en reconnaissant l'intérêt de la méthode, la jugèrent difficile et fastidieuse.

La fibrillation survenant chez l'homme, immédiatement après une ou plusieurs extrasystoles précoces tombées en phase de repolarisation auriculaire (ou ventriculaire) procède de la même origine. Il se produit alors une dépolarisation incomplète des nombreuses fibres en raison des variations de la période réfractaire avec comme conséquences, un bloc de conduction locale, un asynchronisme entre les fibres et une fibrillation.

b) La stimulation électrique peut être rythmique et des décharges répétitives sur l'oreillette isolée, à faible intensité, entraînent des désordres auriculaires (Di Palma, Lambert, Reiss et Schultz, 1950). Durachta et Ferguson (1959) sur cœur isolé de lapin, maintenu en survie selon la méthode de Langerdorff (1895), modifiée par Locke et Rosenheim (1908), à l'aide d'ondes carrées, de durée 5-10 milli-secondes sous une tension de 5-10 volts, et à une fréquence de 50 à 150 cycles/seconde, ont obtenu 22 p. 100 de flutter auriculaire et 53 p. 100 de tachycardie paroxystique.

Bien que satisfaisante sur le plan des résultats, cette possibilité de créations d'arythmie auriculaire est critiquable car une substance capable d'élever le seuil de fibrillation ne prévient pas pour autant le développement d'une arythmie. La stimulation électrique seule a été plus ou moins abandonnée et l'on préfère combiner celle-ci, soit à une hypertonie vagale, soit à un obstacle mécanique, comme nous le verrons plus loin.

3° ARYTHMIES AURICULAIRES CONSÉCUTIVES A UNE HYPERTONIE VAGALE.

On sait depuis longtemps que l'excitation vagale, ou bien l'acétylcholine, en diminuant la durée du potentiel d'action cardiaque, spécialement la période réfractaire absolue (De Elio, 1947; Di Palma, 1951; West et al., 1954) favorise le développement d'arythmies auriculaires. Ce rapport entre la durée du potentiel d'action et le déclenchement d'une fibrillation s'est trouvé confirmé récemment chez l'homme par Olsson et al. (1972). A l'aide d'électrodes ventouses introduites au moyen d'un cathéter chez des malades défibrillés par choc électrique, ces auteurs ont pu mesurer la durée du potentiel d'action auriculaire. Celui-ci s'avère beaucoup plus court en cas de récurrence de la fibrillation.

Chez l'animal, la stimulation vagale expérimentale peut être isolée, ou bien renforcée, soit par stimulation électrique auriculaire, soit par des conditions particulières : hypokaliémie, adjonction d'organo-phosphorés ou thyroxine. Enfin, cette hypertonie vagale peut être provoquée par des agents pharmacodynamiques.

A. *Stimulation vagale isolée.*

Trois modalités sont possibles chez l'animal :

- 1) Stimulation faible du nerf pneumogastrique (Robinson, 1913).
- 2) Application d'acétylcholine ou d'acétyl-bêta-méthylcholine sur de petites zones auriculaires (Hoff et Nahum, 1940).
- 3) Administration intraveineuse de l'une de ces deux substances à dose modérée (Iglaue et al., 1941; Noth et al., 1939; Surtschin et Ruhcknagel, 1953; Lévêque, 1956).

Il convient de signaler que l'acétylcholine peut, non seulement induire une dysrythmie auriculaire, mais encore augmenter la fré-

quence des décharges ou oscillations dans des arythmies préalablement établies : fibrillation ou flutter (Lewis, Drury et Burger, 1921; Scherf et al., 1949; Brown et Acheson, 1951; Rosenblueth, 1957). Récemment, Duchêne-Marullaz et al. (1972) ont signalé la survenue fréquente de fibrillation auriculaire chez des animaux normaux ou en dissociation auriculo-ventriculaire aiguë ou chronique après injection intraveineuse de clonidine, substance antihypertensive majeure, renforçant en outre le tonus vagal chez le chien. De plus, le risque de fibrillation auriculaire est accru, si sur ce même animal en bloc auriculo-ventriculaire, on teste les possibilités maximales auriculaires par entraînement électrique de l'oreillette à des fréquences de plus en plus élevées. Il ne s'agit là de rien d'autre que du modèle expérimental décrit par Cowles Andrus et Carter en 1930.

B. *Stimulation vagale associée.*

Certains auteurs ont renforcé l'action arythmogène vagale en lui associant :

— Soit une stimulation électrique : sur l'oreillette de chien *in vivo*, l'application d'une impulsion électrique en période vulnérable, au cours d'une stimulation vagale, augmente le pourcentage de fibrillation auriculaire (Cowles Andrus et Carter, 1930). Cette méthode appliquée par Burn et al. (1955) à la préparation cœur-poumon, a donné d'excellents résultats.

— Soit des conditions métaboliques favorables : c'est ainsi que, remarquant le rôle du potassium administré par voie intraveineuse dans l'arrêt ou la prévention de troubles auriculaires (Lévêque et al., 1953; Burn et al., 1956); Lévêque, (1957) provoqua une hypokaliémie chez le chien à l'aide d'insuline associé ou non avec du glucose. Les oreillettes sont ainsi sensibilisées et la fibrillation ou le flutter beaucoup plus fréquemment obtenus.

Le même résultat est retrouvé par administration préalable d'anticholinestérasiques organo-phosphorés (Loomis et Krop, 1955), ou bien chez des animaux rendus hyperthyroïdiens.

4° FLUTTER PAR MOUVEMENT CIRCULAIRE.

Une activité cyclique auriculaire peut être facilement obtenue après lésion musculaire, entraînant la propagation de l'excitation dans un sens privilégié. Sur lambeau d'oreillette isolée, cette propagation s'obtient par excitation du tissu au voisinage d'une lésion, réalisée par brûlure, pincement ou injection d'un caustique (Puech, 1952).

Sur le cœur du chien, Rosenblueth et Garcia Ramos (1947) ont obtenu, après lésion entre les deux veines caves, et stimulation des oreillettes à haute fréquence, un flutter stable, par entretien d'un mouvement circulaire : l'excitation monodromique, c'est-à-dire orientée, tourne autour de l'obstacle intercave où la conduction est interrompue.

Cette technique fut appliquée par Brown et Acheson (1951) à l'étude de la quinidine et du procainamide, ces produits entraînant l'arrêt brusque du flutter.

D'aucuns estiment que ces différentes techniques de création d'arythmie expérimentale apparaissent désormais dépassées depuis que l'on connaît mieux les propriétés fondamentales électriques cardiaques. L'électrophysiologie permet, en effet, une analyse beaucoup plus précise des différents points d'impact possibles des antiarythmiques.

II. — METHODE D'ETUDE DES PROPRIETES ELECTROPHYSIOLOGIQUES FONDAMENTALES DU CŒUR.

L'électrophysiologie est apparue sous un jour nouveau depuis l'implantation de microélectrodes aussi bien extra qu'intracellulaires, sur le tissu automatique comme sur le tissu musculaire normal. Ceci est possible depuis que Ling et Gérard en 1948 à Chicago ont utilisé des microcapillaires de verre, d'un diamètre extérieur voisin de 0,5 μ . Dès lors (1948) un élève de Ling et Gérard, W. Woodbury en compagnie de son frère et de H. Hecht mirent au point la technique de recueil du potentiel de repos et du potentiel d'action sur le cœur de *Rana pipiens*, maintenu relativement immobile par un couche d'agar.

Simultanément, Hodgkin à Cambridge fit sienne la méthode de Ling et Gérard et enregistra les potentiels de repos et d'action du muscle de grenouille. Puis ce fut au tour de Corabœuf et Weidmann en juin 1949, d'essayer ces microélectrodes sur divers tissus animaux, essentiellement sur les faux tendons de cœur de chien. L'amplification du phénomène fut alors réalisée par Draper (1949).

Ainsi rapidement allait pouvoir être, selon les propres mots de Hodgkin « redécouverte toute l'électrophysiologie cardiaque ». Successivement étaient confirmées ou affirmées :

- l'inversion du potentiel membranaire lors de l'activité cellulaire,
- la propagation de la repolarisation (confirmée en 1969 par la technique de voltage-clamp),
- la théorie ionique des variations de potentiel,
- enfin, les actions de diverses substances de référence telles les catécholamines, l'acétylcholine, etc.

On voit tout l'intérêt qui s'attache à l'utilisation de ces microélectrodes, surtout dans la définition des propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaques. Celles-ci possèdent au repos un potentiel transmembranaire, ou potentiel de repos, et sont douées d'excitabilité. Parmi ces cellules, certaines, automatiques, se dépolarisent spontanément et lentement pour, à partir d'un potentiel seuil, engen-

drer un potentiel d'action avec ses cinq phases; le déclenchement du potentiel d'action dans les autres cellules myocardiques est la conséquence de la propagation de l'influx de proche en proche.

1° LE POTENTIEL CELLULAIRE.

a) *Le potentiel de repos* (ou phase 4).

La pénétration d'une microélectrode à l'intérieur d'une *cellule banale du myocarde* au repos, permet d'enregistrer sur un voltmètre électronique une différence de potentiel entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. La face externe de la membrane est chargée positivement, la face interne négativement et la différence de potentiel qui varie selon la cellule considérée (auriculaire ou ventriculaire) oscille entre -70 et -90 mV. Ce potentiel de repos (fig. 1), témoin de la polarisation électrique de la membrane provient d'une véritable pile de concentration biologique. Cette membrane sépare deux milieux contenant un même ion à des concentrations différentes et laisse passer les charges électriques tout en maintenant cette différence de concentration. Le milieu intracellulaire cardiaque contient plus de potassium et moins de sodium que le liquide interstitiel.

Au niveau d'une *cellule nodale*, le potentiel de repos n'est pas stable et se caractérise par une diminution progressive et lente lors de la diastole. Cette dépolarisation diastolique lente est caractéristique de l'automatisme cellulaire qui sera développé plus loin. Ce potentiel de repos est susceptible lors d'activité cellulaire, de faire place à un potentiel d'action.

b) *Le potentiel d'action* (fig. 1).

Classiquement, lors d'activité cellulaire, il se produit une dépolarisation brutale, le potentiel atteignant rapidement une valeur d'environ $+30$ mV. C'est la phase 0. La phase 1 qui lui succède correspond à une légère diminution du pic, amorçant la repolarisation qui se fait par un plateau de faible pente ou phase 2. Puis le retour au potentiel initial se produit avec une pente rapide (phase 3), phase à laquelle succède la restauration du potentiel transmembranaire (phase 4).

Les mécanismes biochimiques qui servent de support à l'apparition du potentiel d'action sont actuellement explicités par la théorie ionique de Hodgkin et Huxley (1952) sur la propagation de l'influx. Les perméabilités membranaires aux différents ions, Na^+ , K^+ , Ca^{++} sont à la base de cette théorie. Leurs variations au cours du potentiel d'action cardiaque ont été mises en évidence à l'aide des inhibiteurs de perméabilité membranaire (Corabœuf et Vassort, 1967) et des techniques du voltage-clamp (Reuter, 1967; Rougier et al., 1969). Cette dernière méthode fait appel aux variations du courant ionique traversant la membrane en fonction du potentiel membranaire et en fonction du temps. On impose, dans ce cas, un potentiel fixe à des fibres cardiaques placées dans une cuve compartimentée avec une solution de sérum physiologique au centre et de part et d'autre, deux parti-

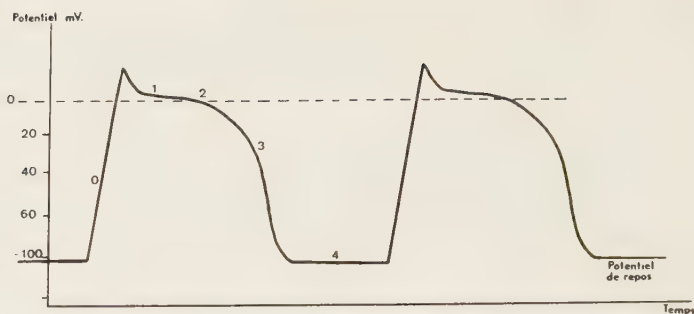


FIGURE 1. — *Potentiel d'action d'une cellule myocardique banale.*

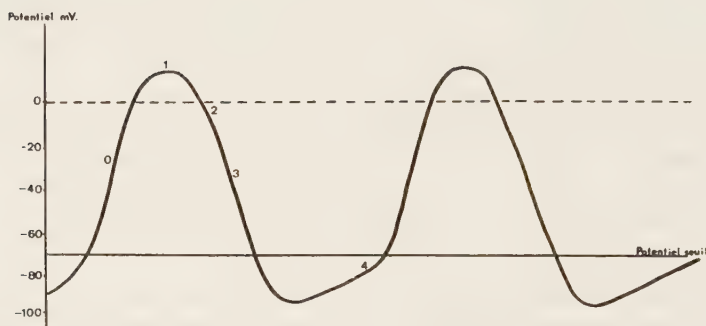


FIGURE 2. — *Potentiel d'action d'une cellule automatique.*

tions de saccharose ou double « sucrose gap ». Les compartiments externes sont remplis de chlorure de potassium isotonique pour rendre les membranes inexcitables.

Un tel montage permet de construire des courbes courant-potentiel des ions à un moment donné, ainsi que les courbes de la conductance membranaire pour chaque ion.

Ces deux méthodes — utilisation d'inhibiteurs spécifiques et voltage-clamp — ont confirmé que la dépolarisation initiale est liée à une pénétration rapide de sodium dans la cellule, le maintien du plateau en relation avec une pénétration de calcium ou tout au moins d'un courant calcico-sodique lent, en association avec une fuite potassique. Ces mouvements ioniques sont purement passifs et suivent les gradients de concentration. Ils aboutissent à un enrichissement du milieu

intracellulaire de sodium et en calcium et à un appauvrissement en potassium. Ces mouvements sont contrebalancés par des systèmes actifs nécessitant un apport d'énergie, travaillant en permanence indépendamment du potentiel d'action, appelés « pompes ».

2° AUTOMATISME CARDIAQUE (fig. 2).

L'automaticité du tissu nodal est la propriété que possèdent les cellules cardiaques spécialisées, de perdre spontanément et progressivement leur potentiel de repos pour atteindre un potentiel seuil d'environ — 60 mV (Hoffman, Cranefield, 1964). Ce seuil déclenche le potentiel d'action qui se propage par le système de conduction cardiaque aux cellules voisines et de proche en proche, à tout le myocarde.

Cette dépolarisation diastolique peut être imputée soit à une augmentation de la perméabilité sodique ou calcique, soit à une diminution de la perméabilité potassique par abaissement de la conductance de cet ion.

Dans le tissu nodal, les cellules du nœud de Keith et Flack ont la pente de dépolarisation diastolique la plus rapide, ce qui assure leur primauté sur d'autres cellules nodales à dépolarisation plus lente. De telles cellules, dépolarisées par la propagation de l'influx avant d'avoir pu atteindre spontanément leur seuil d'excitation, sont des « pace-makers latents » pouvant imposer leur automatisme en cas de déficience du pace-maker « officiel ».

Trois facteurs peuvent modifier l'automatisme des cellules cardiaques :

- a) Variation de la phase 4 ou pente de dépolarisation.
- b) Modification du potentiel de repos.
- c) Modification du potentiel seuil.

Ainsi, la fréquence de décharge est augmentée par augmentation de la pente de dépolarisation, par diminution du potentiel de repos et par augmentation du potentiel seuil. Agissent dans ce sens l'ischémie myocardique, les catécholamines, les digitaliques, l'atropine, l'hypokaliémie et l'acidose respiratoire.

Sont au contraire dépresseurs de l'automatisme, les principaux antiarythmiques, quinidine, procainamide, lidocaïne, D.P.H., propranolol. Une hypothermie, une diminution des taux de CO_2 , H^+ , Ca^{++} ou une augmentation de la pO_2 peuvent également déprimer l'automaticité.

L'acétylcholine diminue la pente de dépolarisation diastolique et augmente le potentiel de membrane, réalisant une hyperpolarisation.

La dépolarisation spontanée des cellules nodales servira de stimulus pour les cellules cardiaques simples qui, ainsi excitées, vont manifester leur activité.

3° EXCITABILITÉ ET CONDUCTIBILITÉ CARDIAQUE.

L'excitabilité, propriété que possède toute cellule de se dépolariser lorsqu'elle est atteinte par un stimulus, rejoint l'automatisme au niveau de la cellule pace-maker. Le plus souvent ces deux propriétés sont influencées dans le même sens, sauf dans le cas, par exemple, de la digitaline qui, à forte dose, exalte l'automatisme des cellules nodales, tout en déprimant l'excitabilité des cellules myocardiques banales.

L'excitabilité ne pourra se manifester que lorsque le potentiel membranaire sera de nouveau revenu à une valeur voisine de -55 mV, c'est-à-dire, à la fin de la période réfractaire absolue. Cette notion d'état réfractaire est développée dans le chapitre suivant.

Mais l'excitabilité est également très dépendante de la capacité du tissu à conduire un influx. La vitesse de conduction à l'échelon cellulaire est fonction de l'amplitude du potentiel d'action et de sa vitesse d'ascension (exprimée le plus souvent en $\frac{dv}{dt}$ de la phase 0), elles-mêmes fonction du niveau de genèse du potentiel d'action (Weidmann, 1955 a).

Un potentiel de départ plus faible, c'est-à-dire moins négatif, entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel d'action et de la pente de la phase 0, ainsi qu'un ralentissement de la vitesse de conduction. Un abaissement du potentiel de départ se trouve réalisé dans trois cas précis :

- si la cellule est activée avant sa complète repolarisation (fin de la phase 3);
- si une dépolarisation lente spontanée survient lors de la phase 4 avant le déclenchement normal de la phase 0;
- si le potentiel de repos est diminué par des substances ou états pathologiques.

Une méthode couramment utilisée pour mesurer cette vitesse de propagation consiste sur l'oreillette isolée, entraînée électriquement à l'aide d'électrodes de stimulation bipolaire, à enregistrer les potentiels de surface conduits entre deux points situés en ligne droite par rapport aux électrodes de stimulation. Le temps de conduction est facilement calculé sur un oscilloscope. Cette mesure se fait de préférence sur l'oreillette gauche isolée et à plusieurs fréquences d'entraînement, mais peut être réalisée *in situ* de la même manière.

La durée de l'onde P classiquement utilisée en clinique, n'est qu'une mesure indirecte et approximative de la vitesse de conduction intra-auriculaire car la distance parcourue n'est pas connue.

La conduction varie selon les différents étages cardiaques : l'onde d'excitation, née du nœud de Keith et Flack, parcourt les oreillettes à une vitesse moyenne de 1 m/seconde. La jonction auriculo-ventri-

culaire freine l'influx et la vitesse n'est plus que de 20 mm/seconde. Enfin, dans le ventricule, l'excitation se propage à la vitesse de 4 m/seconde environ.

4° Le dernier paramètre fondamental électrophysiologique, influencé par les antiarythmiques concernent les phases 2 et 3 du potentiel d'action transmembranaire. Ces deux phases correspondant à la repolarisation cellulaire sont caractérisées sur le plan excitabilité par un état réfractaire du muscle cardiaque, dont l'analyse est relatée dans le chapitre suivant.

La période réfractaire auriculaire

I. — GENERALITES.

L'existence d'une période réfractaire, c'est-à-dire le temps pendant lequel les caractères de l'excitabilité sont modifiés à la suite de l'activité des cellules cardiaques, ressort en fait déjà des observations de Schiff (1850) et surtout de Marey (1881) selon lesquels, le cœur, contrairement au muscle strié, est incapable de se téтанiser. On ne saurait au niveau du myocarde, assister à la fusion des secousses élémentaires simples. C'est la loi de l'inexcitabilité périodique du cœur énoncée par Marey. On peut remarquer incidemment que le cœur de mammifère nouveau-né et plus difficilement le cœur de mammifère adulte peut, dans certaines conditions anormales, enfreindre cette loi et présenter un état de téтанisation. C'est le cas de préparations sur lesquelles on a fait agir des cholinomimétiques, ou qui baignent dans des milieux tout à la fois hyperpotassiques et hypercalciques, ou encore qui ont subi d'importantes variations de température, ou enfin qui se trouvent dans des conditions de fatigue ou d'anoxie.

Le fait que le muscle cardiaque ne peut se téтанiser est le témoignage de l'existence d'une période réfractaire plus longue pour le myocarde que pour le muscle du squelette.

Pratiquement si l'on stimule une *cellule myocardique* deux fois de suite à l'aide d'impulsions électriques de très courte durée, le premier choc crée l'activité normale et le deuxième choc explore l'excitabilité au moment donné. Or, lorsque le délai séparant les deux stimulus est très court, le deuxième choc est inefficace, quelle que soit l'intensité du courant : la cellule ne répond pas, elle est réfractaire de façon absolue (terme employé pour la première fois par Carlson, 1906). Mais si on augmente progressivement l'intervalle de temps entre les deux chocs, le deuxième stimulus, à un moment donné, se révèle capable d'engendrer une réponse, à la condition toutefois d'avoir un voltage supérieur. La cellule est alors relativement réfractaire. Au début de cette période réfractaire relative (Carlson, 1907), le

seuil d'excitabilité est élevé puis il décroît progressivement au fur et à mesure que le délai entre les deux chocs s'accroît pour finalement retrouver la valeur qui était sienne au premier stimulus primitivement efficace. Autrement dit, après une période où elle est nulle, l'excitabilité augmente jusqu'à atteindre de nouveau l'intensité liminaire normale. Souvent le seuil continue à baisser au cours d'une troisième période, devenant inférieur au seuil normal, il s'agit de la période supranormale. En fait, cette phase apparaît tôt dans la diastole juste après le début de la période réfractaire relative et se termine à la fin de la repolarisation. Elle peut être responsable sur le myocarde entier, lors de décharge survenant à ce moment-là, de ce que Segers (1947) a appelé le battement auto-entretenu du cœur.

De telles recherches sont possibles depuis 1929, date à laquelle Cowles Andrus et Carter purent faire coïncider les électrodes de stimulation et de recueil. Toutefois, les faits sont un peu différents lorsqu'on envisage non seulement l'excitabilité cellulaire, mais encore, comme il est nécessaire de le faire au niveau du *myocarde* la propagation de cette excitation. Pour inclure ce concept, on a créé le terme de période réfractaire effective ou efficace qui a souvent prêté à confusion, car il est parfois employé à la place de période réfractaire absolue.

En réalité, le retour progressif à l'état normal d'excitabilité se fait de la manière suivante : pendant la phase 2 et le début de la phase 3 jusqu'au moment où le potentiel transmembranaire atteint environ — 55 mV, aucune réponse à aucun stimulus quelle que soit son intensité, n'est possible. Cet intervalle correspond à la **période réfractaire absolue**. A la suite de cette phase et au fur et à mesure que le potentiel diminue, c'est-à-dire devient plus négatif, se situe une phase où l'excitation cellulaire est possible, bien que non propagée, à l'aide de stimulus de forte intensité. La première réponse propagée définit alors la fin de la **période réfractaire effective** et le début de la **période réfractaire relative**. Celle-ci se termine lorsqu'est atteint le seuil d'excitabilité caractéristique de la phase 4. Enfin, le retour initial ne sera réalisé qu'après une phase, s'intégrant partiellement ou faisant suite à la période réfractaire relative, phase dite **d'excitabilité supra-normale** où le potentiel seuil est inférieur à la valeur normale, mais l'amplitude du potentiel plus faible.

En résumé, au niveau de la *cellule*, on considère une période :

- réfractaire absolue,
- réfractaire relative,
- d'excitabilité supra-normale,

alors que, si l'on considère le *myocarde* (fig. 3), il faut distinguer :

- une période réfractaire absolue (PRA),
- une période réfractaire effective (PRE) associant la période réfractaire absolue et la phase courte où le potentiel d'action n'est pas propagé,
- une période réfractaire relative (PRR),
- une période d'excitabilité supra-normale (PES),
- puis la restitution *ad integrum* des conditions de repos (TRN ou temps de retour à la normale).

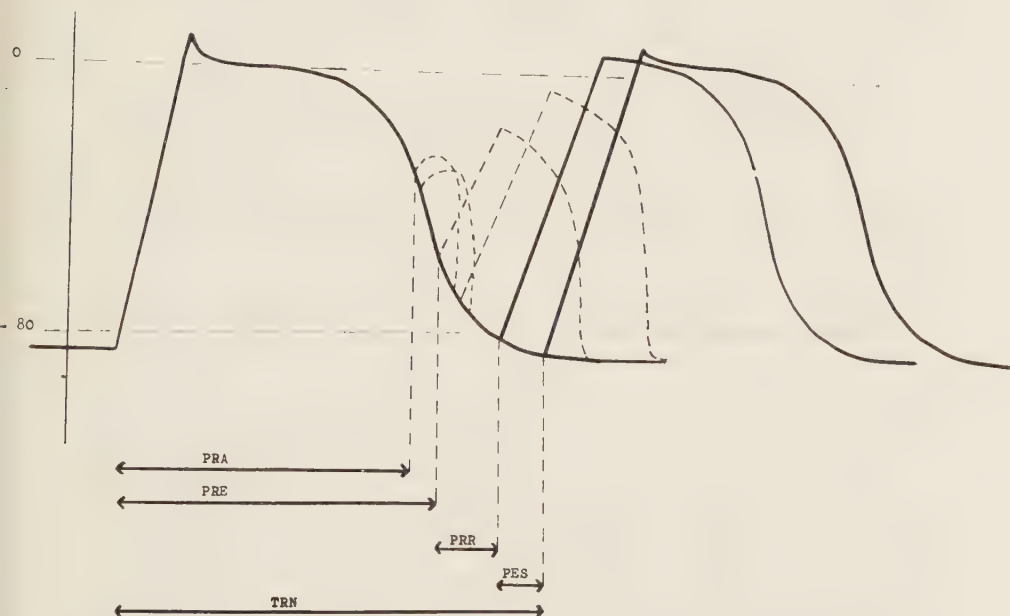


FIGURE 3. — Représentation schématique d'un potentiel d'action transmembranaire normal d'une fibre auriculaire, ainsi que les réponses consécutives à des stimulus appliqués à différents moments pendant la repolarisation (selon Singer et Eick, 1969).

II. — METHODES DE MESURE.

La période réfractaire du cœur en général et de l'oreillette en particulier est un paramètre difficile à mesurer. Si les méthodes électrophysiologiques permettent de l'envisager à l'échelon cellulaire et du tissu cardiaque, d'autres méthodes électriques ont rendu possible son appréciation sur l'oreillette isolée. Du point de vue électrique, on définit la période réfractaire comme l'intervalle minimum entre deux stimulus produisant deux réponses électriques (ou mécaniques). Cela implique pour l'oreillette qu'il y a eu conduction de l'influx à partir du stimulus jusqu'au point de recueil.

Afin d'éliminer ce facteur conduction, source de variabilité dans les résultats, deux méthodes avaient été, autrefois, mises au point :

— La première nécessite la mise en place de deux micro-électrodes dans la même cellule, l'une pour la stimulation, l'autre pour la détection de la réponse (Cowles Andrus et Carter, 1929).

— La deuxième méthode, développée par Drury et Love (1926) est rarement utilisée, quoique intéressante. Des électrodes ordinaires sont implantées sur l'épicarde et la période réfractaire est l'intervalle entre un stimulus standard et la première excitation qui, bien que n'occasionnant pas une réponse visible ou détectable, retarde ou empêche l'enregistrement de la réponse musculaire consécutive à un deuxième stimulus la suivant rapidement. De la sorte, on ne mesure pas la réponse du premier stimulus-test conduite en un point différent, mais son effet sur un deuxième, appliqué à la même aire par les mêmes électrodes.

Actuellement, ces deux méthodes sont abandonnées et la période réfractaire déterminée selon deux techniques principales :

1) Mesure directe de la période réfractaire et de l'excitabilité au repos, réalisée sur le cœur isolé par Di Palma et Mascatello (1951), appliquée sur le chien par Krayner, Mandoki et Mendez (1951) et reprise sur l'oreillette isolée par Govier (1965).

2) Mesure indirecte de la période réfractaire (méthode de Dawes, 1946).

A. Méthode de mesure directe de la période réfractaire.

Elle fut mise au point par Di Palma et Mascatello (1951) sur l'oreillette isolée et le muscle papillaire de chat. Le principe en est le suivant : la partie du muscle cardiaque considérée est suspendue à l'aide d'électrodes en argent dans une solution de Locke adéquate sous perfusion d'un mélange de 95 p. 100 d'O₂ et 5 p. 100 de CO₂ correspondant à un pH de 7,5 environ, le tout maintenu à une température de 30° C. Le muscle est excité à l'aide d'un stimulateur spécial, délivrant une double excitation carrée, la première entraînant le muscle à une fréquence donnée, légèrement supérieure à la fréquence spontanée, la deuxième mesurant la période réfractaire. Ce stimulus-test, identique au premier est délivré à intervalle croissant après le dernier stimulus d'entraînement jusqu'à ce que chaque stimulation soit suivie d'une réponse. Il faut avoir à l'esprit que la mesure de la période réfractaire varie avec la fréquence d'entraînement et l'intensité du stimulus.

L'excitabilité au repos peut également être mesurée en déterminant le courant minimum capable de stimuler le muscle pendant des durées décroissantes de stimulation (par exemple 17, 10, 5, 2, 1, 0,1 msec.). On peut ainsi obtenir des courbes Puissance/Durée.

Les résultats obtenus par cette méthode sont très intéressants : ainsi Di Palma et Mascatello constatent un allongement de la période réfractaire auriculaire de 26 p. 100 avec la quinidine, alors que l'acé-

tylcholine la raccourcit de 36 p. 100 et l'adrénaline de 12 p. 100. Les valeurs moyennes de la période réfractaire auriculaire du lapin dans les travaux de Govier se situent entre 100 et 110 millisecondes (fig. 4).



FIGURE 4. — Détermination de la période réfractaire d'après Govier (1965).

B. Mesure indirecte de la période réfractaire par la méthode de Dawes.

Il s'agit d'une méthode de détermination des possibilités maximales auriculaires par entraînement électrique. Très utilisée depuis 1946, cette technique garde encore un intérêt certain dans la comparaison d'activités antiarythmiques.

Dawes a fait paraître deux articles en 1946, intitulés tous les deux : « Synthetic Substitutes for Quinidine », dans lesquels il décrit très précisément la méthode lui permettant de comparer l'action de la quinidine et de ses dérivés synthétiques sur la période réfractaire effective auriculaire. Cette méthode sur l'oreillette isolée a été très largement répandue et si Dawes se servit de lapin, le cobaye est actuellement le plus souvent utilisé; la fiche technique n° 17 du Journal de Pharmacologie (Paris), établie par C. Dumont et J. Laurent en 1971, reprend d'ailleurs la méthode de Dawes, appliquée à l'oreillette isolée de cobaye stimulée électriquement.

Le *principe original* en est le suivant : l'oreillette droite de lapin ou de cobaye est soumise *in vitro* à un entraînement électrique de fréquence croissante. On détermine ainsi la fréquence maximale à laquelle l'oreillette répond à chaque sollicitation; une fréquence d'entraînement supérieure à cette valeur entraîne l'apparition d'extrasystoles, car l'intervalle entre deux stimulations est inférieur à la période réfractaire effective du muscle auriculaire. Ces extrasystoles (ou lâchages) sont faciles à déterminer car suivies d'une contraction beaucoup plus puissante.

La réalisation de l'expérience est la suivante (Méthode de Dawes,

reprise par Alles et Ellis). L'animal une fois assommé et saigné, le thorax est ouvert, le péricarde incisé et l'oreillette disséquée après avoir passé un fil court à l'aide d'une aiguille à l'extrémité inférieure et un fil long à l'extrémité supérieure. Le fil inférieur est noué sur la cathode, arrivant ainsi au contact de l'oreillette et la préparation plongée dans un bain à organe isolé contenant une solution de Ringer-Locke, oxygénée à l'aide d'un barbotage d'oxygène pur, et maintenue à 29°.

Le fil supérieur est alors relié au système d'enregistrement choisi, myographe léger dont les mouvements s'inscrivent sur un cylindre enduit de noir de fumée pour Dawes, ou actuellement ultradynamomètre relié à un enregistreur, le lâchage étant différent dans les deux cas :

— simple décrochage avec contraction anarchique et de grande amplitude dans le premier cas,

— extrasystoles dans le deuxième cas.

Après stabilisation de la préparation, on détermine le voltage de la stimulation à utiliser. Dans un premier temps, on recherche le voltage seuil auquel l'oreillette répond à une stimulation de fréquence nettement supérieure à la fréquence des battements spontanés. Ce voltage seuil est arbitrairement doublé et l'on peut déterminer la fréquence maximale à laquelle l'oreillette répond à chacune des sollicitations. Cette valeur est confirmée lors de 2 ou 3 déterminations successives à 10 minutes d'intervalle. Puis, 10 minutes après introduction de la substance à étudier dans le bain, on procède à une nouvelle mesure de la fréquence auriculaire maximale. L'action de la substance peut être suivie dans le temps jusqu'à rétablissement de la fréquence normale, mais le plus souvent, la préparation est lavée après la première mesure, étalonnée de nouveau et, après retour à la fréquence normale, prête pour un nouvel essai.

La méthode de Dawes est simple et mesure indirectement la période réfractaire effective. Avant le perfectionnement des techniques de recueil des potentiels transmembranaires, cette méthode a longtemps été la plus utilisée dans l'étude de la période réfractaire et de ses modifications sous l'influence des principaux antiarythmiques. Ces résultats expérimentaux seront rapportés dans le chapitre suivant, substance par substance, après un rappel des propriétés électrophysiologiques de chacune.

Propriétés électrophysiologiques auriculaires des principaux antiarythmiques

Au cours du travail expérimental dont les résultats seront rapportés ultérieurement, on a donc recherché les effets d'un certain nombre d'antiarythmiques sur la période réfractaire auriculaire.

Tour à tour ont été envisagées les influences de la quinidine, sous forme de gluconate de dihydroquinidine, du procainamide, du disopyramide, de la diphénylhydantoïne. Parmi les agents bloquants adrénergiques, ont été choisis le propranolol qui demeure le chef de file de cette classe pharmacodynamique, le pindolol et l'alprénolol.

Il importe donc de résumer les connaissances actuelles sur les modifications électrophysiologiques auriculaires provoquées par ces substances, avant d'étudier leurs effets sur le modèle expérimental proposé.

LA QUINIDINE

La quinidine, isomère optique droit de la quinine a été découverte en 1833 par Delondre dans les résidus de fabrication de la quinine. Elle a été préparée et dénommée par Pasteur en 1853. Depuis les observations lointaines de Jean-Baptiste de Senac en 1749 et celles, plus récentes, de Wenckebach (1914), les alcaloïdes du quinquina étaient crédités d'activité antiarythmique. C'est à Frey (1918) que l'on doit de savoir que dans la fibrillation auriculaire, la quinidine est plus efficace que la quinine et que la cinchonine. Toutefois, ce sont les observations de Lewis et Drury (1926) qui en généralisèrent l'usage.

On ne prendra en considération ici que les effets pharmacodynamiques de la quinidine sur l'étage auriculaire. D'ailleurs en thérapeutique, c'est bien dans le traitement des troubles auriculaires que la quinidine garde toute sa place. Selon Bellet (1971) notamment, la quinidine est la médication la plus efficace pour restaurer un rythme sinusal dans le flutter ou la fibrillation auriculaire, et pour prévenir d'éventuelles rechutes de ces troubles. Son intérêt est évident dans la prophylaxie des troubles du rythme compliquant le choc électrique.

Dans les arythmies d'origine ventriculaire, d'autres médications telle la lidocaïne sont plus efficaces que la quinidine et cela surtout dans le traitement d'une tachycardie ventriculaire ou dans la prévention de la fibrillation ventriculaire.

I. — INFLUENCE DE LA QUINIDINE SUR L'ELECTROPHYSIOLOGIE AURICULAIRE

Nos connaissances sur les effets de la quinidine sur le potentiel d'action auriculaire résultent surtout des recherches de Vaughan Williams (1958), de West et Amory (1960) et de Sekiya et Vaughan Williams (1963). Il s'agit bien entendu d'études poursuivies sur tissus isolés. Or, on sait que la quinidine est susceptible de modifier l'influence qu'exerce sur le cœur l'innervation extrinsèque. On devra tenir compte de ce fait dans l'interprétation des résultats.

Effets sur le potentiel d'action sinusal.

La quinidine a une influence directe sur la fonction du nœud de Keith et Flack. Elle diminue la pente de dépolarisation diastolique qui est à l'origine de l'automatisme cardiaque, et la dépolarisation tarde à atteindre le seuil critique à partir duquel elle est capable de déclencher le processus de propagation auriculaire. Il existe donc une dépression de l'automatisme, un ralentissement cardiaque qui contrastent avec la tachycardie que l'on observe sur le sujet entier avant d'atteindre les doses toxiques. Celles-ci, d'ailleurs, augmentent la fréquence de décharge spontanée des fibres auriculaires spécialisées.

Effets sur le potentiel d'action du myocarde banal auriculaire.

Si l'on considère maintenant le myocarde banal, on observe que la dépolarisation normalement rapide, représentée par la phase 0, est freinée par la quinidine. La pente s'infléchit sur la droite. Cela est le fait d'un ralentissement de la conductance sodique, dépendant vraisemblablement d'une fixation de l'antiarythmique sur les lipoprotéines membranaires. Toutefois, ce retard n'influencerait pas le taux de sodium pénétrant dans la cellule, la force de dépolarisation, exprimée par le voltage dû à la quantité de sodium ayant pénétré dans la cellule, n'étant pas modifiée.

On constate par ailleurs que les phases 2 et 3 se prolongent, elles aussi, plus que normalement. Cette prolongation est légère et peu significative lorsqu'on utilise des doses modérées de l'ordre de 4 à 8 mcg/ml (Gettes et Sandquist, 1969). Elle devient très nette pour des concentrations de 10 mcg/ml (Watanabe et Dreifus, 1967).

De tels effets entraînent une réduction de la vitesse de l'onde de dépolarisation dans les oreillettes et par suite de la conductibilité (Sekiya et Vaughan Williams, 1963; Vaughan Williams, 1958; Watanabe et Dreifus, 1967).

Effets sur la période réfractaire auriculaire.

Dès 1926, Lewis et Drury avaient affirmé que la quinidine allon-

geait la période réfractaire. Ce fait, un moment controversé, a été retrouvé par Dawes (1946) au moyen de la méthode à laquelle il attacha son nom, puis par Gold (1950). La fréquence maximale à laquelle l'oreillette isolée peut répondre coup pour coup est nettement abaissée par la quinidine. Vaughan Williams (1958) remarque le même phénomène pour des doses de quinidine qui ne modifient ni la durée du potentiel d'action, ni la période réfractaire absolue déterminées par méthode directe. Comment se fait alors l'allongement de la période réfractaire effective?

A l'issue d'une expérimentation réalisée pour répondre à cette question, Vaughan Williams (1963) démontre que, pour certaines concentrations de quinidine, il existe un ralentissement de la phase de dépolarisation sans changement du demi-temps de repolarisation qui conditionne la période réfractaire absolue, et que la période réfractaire effective peut être modifiée à des doses où la durée du potentiel d'action n'est pas encore affectée.

Cet effet observé sur des préparations *in vitro* est accentué *in vivo* par l'influence de la quinidine sur l'innervation cardiaque extrinsèque. L'alcaloïde possède une certaine action vagolytique. Or, la mise en jeu vagale raccourcit la période réfractaire auriculaire.

Le fait que la quinidine prolonge la période réfractaire effective à des doses modifiant peu ou pas les autres aspects de l'électrophysiologie myocardique, explique la valeur thérapeutique de cette médication dans les tachyarythmies par mécanisme de ré-entrée. Les troubles du rythme dépendant d'impulsions de fréquences élevées se réduisent alors que l'automatisme sinusal peut continuer à remplir son rôle.

Cet allongement de la période réfractaire effective fait partie des propriétés communes d'un grand nombre d'anti-arythmiques, au même titre que l'augmentation du seuil d'entraînement électrique et du seuil de fibrillation, ainsi que la diminution de la vitesse de conduction et la dépression des contractions de l'oreillette isolée, sans oublier les modifications du potentiel d'action décrites ci-dessus pour la quinidine.

Parmi toutes ces propriétés, la prolongation de la période réfractaire effective a été la plus fréquemment étudiée sur l'oreillette isolée, selon les deux méthodes essentielles, décrites dans le chapitre précédent, la méthode de Dawes et celle de Di Palma et Mascarello dont les principaux résultats expérimentaux vont être envisagés.

II. — DONNEES OBTENUES PAR LES METHODES DE DAWES ET DI PALMA ET MASCATELLO.

Ces deux techniques diffèrent entre elles en ce que la période réfractaire effective est étudiée indirectement et à une fréquence anormalement haute selon Dawes, alors que Di Palma et Mascarello en réalisent une mesure directe et à fréquence sensiblement normale. Dans le premier cas, on détermine la fréquence auriculaire maximale

OREILLETES COBAYE		
AUTEURS	Concentration en mcg/ml	% diminution F.A.M.
ELLIS (1949)	20	50
SCHAER (1969)	< 1	5
BENFEY et VARMA (1964) ..	3	8
	10	17
CARRON et JULIEN (1971) .	7,5	25
WELLENS, DESSY et DEK- LERK (1971)	0,1	8
	2	30
	5	52
DUTEIL (1973)	5	25

TABLEAU I. — *Action de la quinidine sur la fréquence auriculaire maximale de l'oreillette isolée de cobaye.*

OREILLETES LAPIN		
AUTEURS	Concentration en mcg/ml	% diminution F.A.M.
DAWES (1946)	Quinidine à une concentration n'exerçant pas d'action inotrope négative.	20
ALLES et ELLIS (1948)	4	20
	8	32
KATZUNG et JENSEN (1970)	5	19
	10	34
GIULANO (1970)	2,5	16
	5	34
	10	54
SEKIYA et VAUGHAN-WIL- LIAMS (1963)	2	8
	4	11
	8	18
	12	30
	16	49
RAPER et JOWETT (1967)...	8	25

TABLEAU II. — *Action de la quinidine sur la fréquence auriculaire maximale de l'oreillette isolée de lapin.*

AUTEURS	Animal	Concentration en mcg/ml	Variation de la période réfractaire (allongement par rapport aux valeurs témoins)
DI PALMA et MASCATELLO (1951)	Chat	1	+ 26 %
WEST et AMORY (1960)	Lapin	6	+ 50 %
SZEKERES (1966)	Lapin	2,5	+ 73 msec.
GOVIER (1966)	Lapin	0,4	+ 11 msec.
LAMEIJER et VAN ZWIETEN (1973)	Cobaye	15	+ 200 % (15 mn) + 220 % (45 mn)

TABLEAU III. — *Action de la quinidine sur la période réfractaire auriculaire (méthode de Di Palma et Mascatelto).*

d'entraînement (F.A.M.), dans le deuxième l'interposition d'un stimulus test entre deux systoles normales permet d'apprécier directement l'instant où l'oreillette répond de nouveau à ce stimulus.

La quinidine, plus que tout autre antiarythmique, a été étudiée par ces deux méthodes et il sera surtout insisté sur la détermination de la F.A.M. et ses variations sous l'effet de l'isomère droit de la quinine.

Dawes le premier en 1946, sur oreillette isolée de lapin, a déterminé la fréquence auriculaire maximale, c'est-à-dire la plus haute fréquence de stimulation qui, pour un seuil de stimulation électrique constant, est suivie coup pour coup d'une contraction de l'oreillette. Cette valeur une fois déterminée, la quinidine est ajoutée au bain et la F.A.M. mesurée 10 minutes après. Ce temps de 10 minutes est arbitraire, la diminution de la F.A.M. s'accroissant avec le temps. Dans ces conditions, la quinidine entraîne une diminution de la F.A.M. de 20 p. 100 avant d'exercer une action inotrope négative.

Les différentes expérimentations relatées dans les tableaux I et II portent sur les oreillettes de cobaye d'une part et de lapin d'autre part. L'examen approfondi de ces résultats met en évidence une plus grande dispersion des valeurs moyennes obtenues sur oreillettes de cobaye par rapport à celles de lapin. Cette susceptibilité différente à la quinidine tient probablement au fait que les fréquences auriculaires basales et maximales sont différentes pour les deux espèces. La fréquence spontanée de l'oreillette isolée de lapin oscille entre 80 et 120 systoles/minute, alors que l'oreillette de cobaye se maintient en survie à la fréquence de 130 à 160 systoles/minute, les fréquences auriculaires maximales témoins étant respectivement de 250 à 350 systoles/minute pour le lapin et 460 à 550 systoles/minute pour le cobaye. La figure 5 représente les pourcentages moyens de dimi-

nution de la F.A.M. en fonction de la concentration de quinidine selon les deux espèces animales. Bien sûr, la dispersion des valeurs ne nous autorise pas à joindre les différents points, néanmoins, il apparaît que l'oreillette de lapin est moins sensible à l'action de la quinidine que ne l'est celle du cobaye.

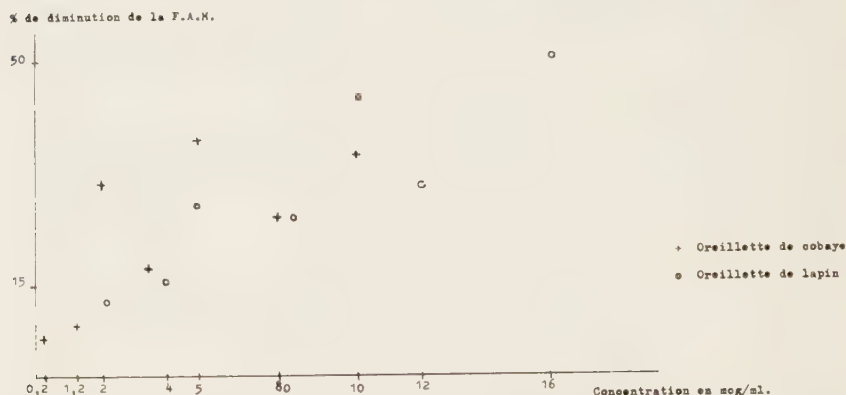


FIGURE 5. — Diminution de la F.A.M. en fonction de la concentration de quinidine. Moyennes de plusieurs expériences sur oreillettes isolées de cobaye et lapin.

En tout état de cause, cette différence entre les deux espèces n'entache pas la valeur du résultat final, selon lequel on constate toujours un allongement marqué de la période réfractaire effective auriculaire sous l'action de concentrations de quinidine correspondant à des doses thérapeutiques moyennes.

Cet allongement est confirmé par les mesures directes de la période réfractaire selon Di Palma et Mascatello. Les résultats rapportés tableau III montrent une augmentation très spectaculaire de la période réfractaire effective, sa durée étant multipliée par deux pour une concentration de 15 mcg/ml de quinidine. En conclusion de cette étude, plusieurs remarques s'imposent :

— la détermination de la F.A.M. selon la méthode de Dawes sur oreillette isolée situe la dose efficace 50 de quinidine (concentration réduisant la F.A.M. de 50 p. 100) entre 10 et 15 mcg/ml selon l'espèce considérée;

— la mesure directe de la période réfractaire effective (méthode de Di Palma et Mascatello) définie comme la période s'écoulant entre un stimulus normal et la première réponse auriculaire propagée situe la D.E. 50 à 6 mcg/ml environ (West et Amory, 1960).

Mais il est important de comparer les concentrations de quinidine avec celles que l'on observe dans le plasma humain, lors de traitement par cet antiarythmique, en soulignant qu'il est loin d'exister une corrélation satisfaisante entre la concentration sanguine et la concentration tissulaire.

La posologie de quinidine préconisée par voie orale en thérapeutique est comprise entre 0,80 g et 1,60 g par jour. Or, selon Bellet et al. (1957), la concentration sanguine est de 0,8, 1,3 et 2 mcg/ml pour des doses de 0,2, 0,4 et 0,6 g de sulfate de quinidine. Pour Delevett et Poindexter (1946), 1 g de sulfate de quinidine entraîne une concentration plasmatique (moyenne de 20 sujets) de 2,6 mcg/ml à la troisième heure.

Selon Sokolow (1955), il faut atteindre des concentrations de l'ordre de 7,4 mcg/ml pour réaliser des cardioversions dans des pourcentages satisfaisants.

Enfin l'effet direct de la quinidine sur la période réfractaire de l'oreillette isolée ne peut être intégralement extrapolé à l'oreillette *in situ* en raison de l'action vagolytique de la quinidine qui ne peut que renforcer l'action directe.

LE PROCAINAMIDE

C'est en 1950 que Mark et al. mirent en évidence l'intérêt du procaïnamide dans la correction de certaines arythmies expérimentales. Ils en proposèrent l'usage thérapeutique en 1951. Berry et al. (1951), Kayden (1951) et Kinsman (1951) précisent que l'amide procaïnique possède l'avantage sur la procaïne d'être un excitant central moins puissant et, surtout, peut-être, d'être moins facilement dégradée par la procaïne estérase, ce qui facilite son administration veineuse et rend possible les voies intramusculaire et même orale.

Toutefois, bien que le spectre théorique d'activité du procaïnamide soit le même que celui de la quinidine, en réalité son indication principale, voire la seule justifiable, se trouve dans les troubles du rythme ventriculaires : extrasystolie, prévention ou traitement des tachycardies ventriculaires, voire de la fibrillation ventriculaire...

L'efficacité dans les arythmies auriculaires demeure discutable. Le pourcentage de conversion en rythme sinusal est de 0 à 21 p. 100 dans la fibrillation et de 5 à 18 dans le flutter (Miller et al., 1951; Kinsam, 1951; Kayden et al., 1951; Berry et al., 1952; Kayden et al., 1957), cela même en utilisant de très fortes doses puisqu'un malade de Miller et al. n'a pas reçu moins de 11 g de procaïnamide en un jour!

I. — INFLUENCE DU PROCAINAMIDE SUR L'ELECTROPHYSIOLOGIE AURICULAIRE.

Une grande analogie entre les propriétés cellulaires du procaïnamide et de la quinidine a été mise en évidence, mais le rapport des concentrations efficaces est approximativement de dix, au détriment de l'amide procaïnique (Hoffman, 1958).

— *Effets sur le potentiel d'action sinusal.*

Comme la quinidine (3-6 mcg/ml), le procaïnamide (30-60 mcg/ml)

modifie les propriétés électrophysiologiques des cellules pace-maker auriculaires; en particulier, elle déprime la fréquence des décharges provenant du nœud de Keith et Flack, la pente de dépolarisation diastolique de chaque fibre sinusale étant significativement diminuée. Le potentiel membranaire diastolique maximal n'est pas modifié alors que la vitesse et l'amplitude de dépolarisation sont atténuées.

— *Effets sur le potentiel d'action du myocarde auriculaire banal.*

Tout comme la quinidine, le procaïnamide ralentit la phase 0 du potentiel d'action cellulaire normal. La réactivité membranaire et son aptitude à permettre les échanges ioniques nécessaires à la dépolarisation sont fortement réduits. En d'autres termes, on observe une diminution de la perméabilité membranaire au Na^+ et par conséquent, un ralentissement de la dépolarisation.

Les phases 2 et 3 sont diversement influencées par le procaïnamide, mais en général, faiblement prolongées. La vitesse de conduction de l'onde de dépolarisation est en conséquence ralentie, Woske et al. (1953) ayant noté sur l'oreillette de chien *in situ* une augmentation moyenne de 30 msec.

— *Effet sur la période réfractaire auriculaire.*

Le procaïnamide allonge la période réfractaire auriculaire dans les mêmes proportions que la quinidine selon Wedd et al. (1951), Hoffmann (1958), moins nettement selon Szekeres et Papp (1968). Woske et al. (1952) étudiant l'action du procaïnamide sur la période réfractaire auriculaire du chien, après destruction du nœud sinusal, entraînement à une fréquence de 150 systoles/mn et délivrance d'un stimulus test calibré dans la diastole, ont montré que l'allongement de la période réfractaire auriculaire totale (PRT) était supérieur à celui de la période réfractaire absolue (PRA). Ainsi était démontré un allongement de la période réfractaire relative (PRR). Dans ces conditions expérimentales, pour un cycle cardiaque de 400 msec, la PRT augmente selon les cas de 40 à 120 msec., la PRA de 25 à 60 msec. et donc la PRR de 15 à 60 msec. D'autre part, les mêmes auteurs ont démontré que le procaïnamide, toujours à des doses applicables en clinique, déplace la courbe puissance-intervalle vers la droite. Cette courbe, rappelons-le, qui met en évidence l'intensité minimale à laquelle un stimulus prématuré est capable d'induire une réponse en fonction de l'intervalle entre le stimulus de base et le stimulus prématuré, est un reflet fidèle de la période réfractaire effective. Toute déviation de cette courbe à droite, témoigne d'un allongement de la période réfractaire, à gauche d'un raccourcissement.

II. — DONNEES OBTENUES PAR LES METHODES DE DAWES et DI PALMA et MASCATELLO.

L'allongement de la période réfractaire effective se retrouve dans les différentes études menées sur oreillettes isolées. Le procaïnamide, étudié selon la méthode de Dawes (tableau IV), entraîne un allonge-

AUTEURS	Animal	Concentration en mcg/ml	Allongement pré exprimé en % de diminution de la F.A.M.
RAPER et JOWETT (1968)...	Lapin	27	25
GIULANO (1970)	Lapin	20	19
		40	40
		80	58
WELLENS, DESSY et DEK- LERK (1971)	Cobaye	20	16
		50	38
		100	50

TABLEAU IV. — *Action du procainamide sur la fréquence auriculaire maximale (méthode de Dawes sur oreillette isolée).*

ment constant de la période réfractaire auriculaire. La D.E. 50 chez le lapin se situe autour de 53 mcg/ml, alors qu'il faut une dose bien supérieure de 100 mcg/ml pour abaisser la F.A.M. de cobaye de 50 p. 100. Dans le tableau V figurent les résultats obtenus par la méthode de Di Palma et Mascatello. Les valeurs sont ici peu nombreuses, trop dispersées pour permettre une conclusion nette. Seule l'étude de Reuter et Heeg (1971) situe la D.E. 50 à une concentration de procainamide supérieure à 85 mcg/ml.

AUTEURS	Animal	Concentration en mcg/ml	Allongement de la période réfractaire (exprimée en msec.)
SZEKERES et VAUGHAN- WILLIAMS (1962).....	Oreillette isolée de lapin sti- mulée à 180.	2,8	+ 23
		8,4	+ 57
		14	+ 62
REUTER et HEEG (1971)...	Oreillette isolée de cobaye.	87	+ 76

TABLEAU V. — *Action du procainamide sur la période réfractaire auriculaire (méthode de Di Palma et Mascatello sur oreillette isolée).*

Le rapport entre le taux sanguin et l'efficacité possible a été beaucoup moins étudié pour le procainamide que pour la quinidine. Il semble utile d'atteindre au moins des concentrations de l'ordre de 5 mg/l. Il faut noter encore qu'après injection intraveineuse, le taux sanguin ne diminue que progressivement en plusieurs heures à raison de 15 à 20 p. 100 par heure. Le maximum de l'effet est obtenu en moins de 4 minutes. Si bien que l'on peut en thérapeutique humaine, injecter

100 à 200 mg lentement en deux minutes et répéter cette injection toute les cinq minutes jusqu'à une dose totale de 1 à 2 grammes. Il est toutefois recommandé alors d'avoir à sa disposition, un matériel de réanimation jusqu'à y compris un pace-maker.

LE DISOPYRAMIDE

Synthétisé en 1962 par Sause, le disopyramide, ou γ -diisopropyl-amino- α -phényl- α -(2-pyridyl) butyramide, a fait l'objet de la part de Mokler et Van Arman, d'une importante étude pharmacodynamique publiée la même année. Depuis son introduction en France en 1969 comme antiarythmique, les travaux expérimentaux le concernant ont repris et récemment de nouvelles publications ont été faites aux Etats-Unis et en France, qui précisent son utilisation clinique.

Toutefois dès 1963, Sekiya et Vaughan Williams se sont intéressés au disopyramide. Ils ont comparé ses effets sur les troubles du rythme induits par une intoxication à l'ouabaïne à ceux des deux β -bloquants existant alors : le dichloroisoprotérénol et le pronéthanol. Mais surtout ils ont confronté l'influence sur les potentiels d'action auriculaires de ce nouvel antiarythmique à celle de la quinidine et du propranolol.

I. — INFLUENCE DU DISOPYRAMIDE SUR L'ELECTROPHYSIOLOGIE AURICULAIRE.

Les seules expériences de Sekiya et Vaughan Williams (1963) permettent d'affirmer que le disopyramide possède des propriétés électrophysiologiques auriculaires voisines de celles de la quinidine. L'automatisme des cellules pace-maker est déprimé, alors que le potentiel de repos et la durée du potentiel d'action des cellules myocardiques normales sont peu influencés. La pente de la phase 0 et la valeur de l'overshoot sont nettement diminuées.

II. — ACTION SUR LA PERIODE REFRACTAIRE AURICULAIRE.

Les effets du disopyramide sur la période réfractaire ont été peu étudiés. Sur l'oreillette isolée de Lapin, Sekiya et Vaughan Williams (1963) mettent en évidence une augmentation du seuil d'excitation électrique, de la rapidité de conduction et de la fréquence maximale du stimulus électrique à laquelle l'oreillette peut répondre.

Le tableau VI indique pour le disopyramide et la quinidine les variations sur oreillette isolée de lapin de la fréquence auriculaire maximale (méthode de Dawes) et celles de la période réfractaire effective mesurée par micro-électrodes. Selon ces auteurs, le disopyramide est moins actif sur oreillette isolée de lapin que ne l'est la quinidine, la même concentration de 16 mcg/ml des deux substances ne diminuant la F.A.M. que de 30 p. 100 pour le disopyramide et de 48 p. 100 pour la quinidine. La différence est encore plus grande dans la mesure directe de la période réfractaire effective.

Plus tard, Kabela et al. (1970), estimant que, pour apprécier un médicament agissant sur le flutter auriculaire, il est nécessaire de

Concentration en mcg/ml	DISOPYRAMIDE		QUINIDINE	
	% diminu- tion F.A.M.	Allongement P.R.E.	% diminu- tion F.A.M.	Allongement P.R.E.
2	8 %		9 %	
4	10 %	12,5 msec.	11 %	21 msec.
8	13 %	30 msec.	16 %	43 msec.
12	19 %	43,5 msec.	29 %	71,5 msec.
16	30 %	65 msec.	48 %	166,5 msec.
32	—	86 msec.	—	—

TABLEAU VI. — Action du disopyramide sur la période réfractaire auriculaire (selon Sekiya et V. Williams).

compléter l'étude de son action sur la période réfractaire auriculaire par celle de la vitesse de conduction de l'onde d'excitation, soulignèrent l'intérêt du disopyramide. Toutes les doses employées : 0,25, 0,5, 1, 2 et 5 mg/kg ont prolongé la période réfractaire auriculaire de l'oreillette du chien anesthésié, respectivement de 6, 14, 22, 30 et 42 p. 100. Cette augmentation de l'état réfractaire s'accompagne dans tous cas d'un retard important dans la vitesse de conduction d'une impulsion provoquée.

LA DIPHENYLHYDANTOINE

C'est en 1950, que Harris et Kokernot, établissant un parallèle entre les dysrythmies cardiaques de l'infarctus du myocarde et les décharges épileptogènes au niveau du cortex cérébral, proposèrent l'emploi comme anti-arythmique de la diphénylhydantoïne (D.P.H.), utilisée depuis 1938 comme anticomitial. Très rapidement de nombreux auteurs vérifièrent cette hypothèse et la D.P.H. occupe actuellement une place originale parmi les antiarythmiques, en particulier elle diffère de la quinidine et du procainamide par certaines de ses propriétés électrophysiologiques.

I. — INFLUENCE DE LA DIPHENYLHYDANTOINE SUR L'ELECTROPHYSIOLOGIE AURICULAIRE.

Les propriétés électrophysiologiques auriculaires de la D.P.H. sont contradictoires et varient selon la concentration, la fréquence, la concentration extra-cellulaire en sodium et potassium et surtout selon le solvant utilisé, les solutions de D.P.H. étant alcalines (Bigger et al., 1967).

En règle générale, la D.P.H. déprime faiblement l'automatisme du nœud sino-auriculaire, la pente de dépolarisation diastolique étant légèrement diminuée pour de faibles concentrations (Stein et Kleinfeld, 1967; Condom et Reynolds, 1969), beaucoup plus nettement pour de fortes concentrations de l'ordre de 25 mcg/ml (Strauss et al., 1967). Cet effet se trouve potentialisé si l'oreillette a été soumise au préalable à l'action des catécholamines. *In vivo*, la dépression de l'automatisme explique l'action chronotrope négative, faible mais constamment retrouvée.

Contrairement à la quinidine, la D.P.H. favorise une accélération de la vitesse d'ascension et une augmentation de l'amplitude du potentiel d'action.

Mais là encore intervient la concentration: Jensen et Katzung (1970) ont montré sur oreillettes isolées de lapin et de chien que l'overshoot du potentiel d'action diminuait pour une concentration de 5 à 10 mcg/ml alors qu'il augmentait à la concentration de 1 mcg/ml. Cette même dose de 1 mcg/ml accélère la phase 0 du potentiel d'action, surtout lorsque celle-ci a été préalablement prolongée par un excès d'ions potassium, alors que la dose supérieure de 10 mcg/ml agit dans le même sens qu'un excès potassique, c'est-à-dire diminue la vitesse d'ascension de la phase 0.

II. — ACTION SUR LA PERIODE REFRACTAIRE AURICULAIRE.

Selon Rosati et Wallace (1967) étudiant les variations de la courbe Puissance-Intervalle chez le Chien, et Strauss et al. (1968) travaillant sur oreillette isolée, la période réfractaire effective auriculaire n'est pas significativement influencée par la D.P.H.

Russel et Harvey (1969) confirment, après administration de D.P.H. la stabilité de la période réfractaire de l'oreillette. En réalité, Bigger et al. (1967) ont affirmé une réduction de toutes les phases de la repolarisation, auriculaire et ventriculaire, mais comme le potentiel d'action est lui-même fortement diminué, le rapport période réfractaire effective sur durée du potentiel d'action est augmenté.

Cet effet, maximal pour les fibres de Purkinje, explique l'intérêt de la D.P.H. dans le traitement des tachyarythmies ventriculaires en particulier celles qui surviennent lors d'intoxication digitalique. Les meilleurs succès thérapeutiques se rencontrent effectivement dans les arythmies à foyers ectopiques, car l'activité de ces foyers est plus facilement modifiée par la D.P.H. (Mosey et Tyler, 1954).

DONNÉES OBTENUES PAR LES MÉTHODES DE DAWES ET DI PALMA ET MASCATTELLO (Tableau VII).

Ces deux méthodes, appliquées à la D.P.H. mettent en évidence une prolongation de la période réfractaire auriculaire, quelle que soit

AUTEURS	Animal	Méthode	Concentration	Variation de la période réfractaire
WELLENS, DESSY et DEKLERK (1971)	Oreillette isolée de cobaye.	DAWES	— 5 mcg/ml — 10 mcg/ml	12 % 35 %
JENSEN et KATZUNG (1970)	Oreillette isolée de lapin. Oreillette isolée de chien.	DAWES DAWES	— 5 mcg/ml — 10 mcg/ml — 5 mcg/ml — 10 mcg/ml	23 % 40 % 13 % 38 %
GIULANO (1970)	Oreillette isolée de lapin.	DAWES	— 5 mcg/ml — 10 mcg/ml — 20 mcg/ml	14 % 36 % 56 %
REUTER et HEEG (1970) ..	Oreillette isolée de cobaye.	DI PALMA et MASCATELLO	— 100 mcg/ml	+ 55 msec.

TABLEAU VII. — Action de la D.P.H. sur la période réfractaire auriculaire
(méthode de Dawes et Di Palma et Mascatello).

la concentration. La fréquence auriculaire maximale est diminuée de 16 p. cent en moyenne pour une concentration de 5 mcg/ml, de 50 p. cent pour 10 mcg/ml et enfin de plus de 50 p. cent pour la concentration importante de 20 mcg/ml.

Encore convient-il de connaître les rapports entre les doses utilisées sur organes isolés et celles administrées en thérapeutique.

La D.P.H. peut être administrée par voie orale, l'absorption digestive étant presque complète, ou par voie intra-veineuse. Une posologie orale moyenne de 6 mg/kg permet d'atteindre un pic de concentration plasmatique s'échelonnant de 10 à 18 mcg/ml (Bigger et al., 1968). Cette concentration peut être obtenue plus tôt avec une dose de charge importante de l'ordre de 1 000 mg le premier jour puis 500 mg les deux jours suivants et enfin une dose quotidienne d'entretien de 400 mg.

La voie intraveineuse est réservée au traitement d'urgence (intoxication digitalique grave essentiellement) et doit être accompagnée d'une surveillance électrocardiographique constante. La concentration plasmatique efficace de 10 à 18 mcg/ml est alors retrouvée lors d'une administration lente de 50 à 100 mg de D.P.H., répétée si nécessaire toutes les 15 minutes jusqu'à une dose maximale de 10 mg/kg (Lang et al, 1965; Bigger et al., 1968 b). Signalons enfin que la marge thérapeutique est faible, vertiges et nausées apparaissant pour des concentrations plasmatiques de l'ordre de 20 mcg/ml.

En résumé la concentration plasmatique efficace de 10 à 18 mcg/ml est bien celle retrouvée dans toutes les études menées sur oreillette isolée; la période réfractaire auriculaire est dans ce cas nettement allongée puisque la D.E. 50 est voisine de 16 mcg/ml.

LES INHIBITEURS BETA-ADRENERGIQUES

L'introduction en clinique des β -bloquants a été un des progrès thérapeutiques les plus importants de ces dernières années. Si l'on doit à Powell et Slater (1958) la description de la première molécule à action β -bloquante, le dichloroisoprotérénol, c'est à Black (1964) que revient le mérite d'avoir suggéré que le blocage spécifique des récepteurs adrénergiques cardiaques réduisait les besoins en oxygène du myocarde, condition primordiale d'une amélioration de malades atteints d'angine de poitrine.

L'efficacité du blocage adrénergique cardiaque dans la prévention ou le traitement de certains troubles du rythme est une conséquence logique de l'implication des catécholamines et du système nerveux sympathique dans leur genèse (Hoffmann et Cranefield, 1960; Mendez, et Kabela, 1970), en particulier lors des arythmies compliquant un infarctus ou survenant lors d'anesthésie.

Les effets des β -bloquants dans les troubles du rythme expérimentaux apparaissent différents selon les techniques utilisées : dénués d'action dans les arythmies à l'aconitine (Witchitz et al., 1971), faiblement actifs dans les arythmies suivant la ligature de l'artère coronaire interventriculaire antérieure (méthode de Harris), les β -bloquants sont actifs, mais à forte dose seulement, dans les mêmes arythmies accompagnées d'administration de catécholamines ainsi que dans les intoxications digitaliques. La discordance de ces résultats ainsi que leur variabilité selon la substance considérée, suggèrent que l'activité adrénolytique n'est pas seule en cause.

En faveur de cette hypothèse intervient le fait que de nombreux β -bloquants possèdent, en plus de leur effet adrénolytique, une activité anesthésique locale et « quinidine-like » (Sekiya et Vaughan Williams, 1963; Morales Aguilera et Vaughan Williams, 1965; Somani et Lum, 1965), mais cette dernière ne s'exerce qu'à des doses bien supérieures à celles qui assurent le blocage β (Benfey et Varma, 1966; Raper et Jowett, 1968). Les connaissances concernant les rapports entre l'effet membranaire et le blocage adrénergique dans l'activité antiarythmique des β -bloquants ont surtout évolué à partir des constatations expérimentales suivantes :

— Les β -bloquants possèdent tous des propriétés racémiques, or les dextro-isomères du propranolol et de l'alprénolol, non β -bloquants et exerçant une action membranaire propre, ne sont pas anti-arythmiques aux concentrations habituelles, ce qui est confirmé en clinique (Coltart et Gibson, 1971).

— Les isomères lévogyres du propranolol et de l'alprénolol se sont en outre montrés 140 fois plus puissants bloquants que leurs homologues dextrogyres pour des effets stabilisants de membrane identiques (Lucchesi et al., 1967).

— Certains β -bloquants (sotalol et practolol) non stabilisants de membrane, sont antiarythmiques chez l'Homme, au même titre que la quinidine ou que leurs homologues β -bloquants actifs sur la membrane.

La primauté du pouvoir adrénolytique sur l'action membranaire dans l'activité antiarythmique de ces substances est ainsi démontrée.

A partir des deux propriétés fondamentales — blocage β -adrénergique et activité quinidine-like — et en fonction de leur effet propre β mimétique, Fitzgerald (1969) a classé les β -bloquants en 5 groupes.

Groupe 1 : β -bloquants avec effet stabilisant de membrane et activité sympathomimétique intrinsèque. Ex. : pronéthanolol, alprénolol.

Groupe 2 : β -bloquants avec effet stabilisant de membrane mais sans activité sympathomimétique intrinsèque. Ex. : propranolol.

Groupe 3 : β -bloquants sans effet stabilisant de membrane, mais avec une action sympathomimétique intrinsèque. Ex. : pindolol.

Groupe 4 : β -bloquants sans action membranaire ni effet β -stimulant mais prolongeant la durée du potentiel d'action. Ex. : le sotalol.

Groupe 5 : β -bloquants ayant une activité sélective sur un type particulier de récepteurs β -adrénergique.

Le chef de file des β -bloquants est le propranolol; à la différence des molécules β -bloquantes récemment proposées, il présente des propriétés dépressives myocardiques qui furent longtemps un obstacle à son utilisation clinique courante. Les indications du propranolol en clinique sont de tous ordres. Une énumération brève des troubles du rythme auriculaires dans lesquels il s'est montré efficace justifie l'intérêt de l'étude de ses propriétés électrophysiologiques sur l'oreille.

— *Tachycardie sinusale :* elle demeure l'indication idéale du propranolol, la proportion de succès avoisinant 100 % chez la plupart des auteurs (Fraisse, Stock). La réduction moyenne de la fréquence cardiaque a été de 35 p. cent chez 22 malades traités par Bouy et al. (1969), pour une posologie efficace comprise entre 20 et 120 mg. Mais il s'agit là d'un effet β -bloquant sans équivoque.

— *Les tachycardies supra-ventriculaires* peuvent être réduites à la condition d'utiliser la voie intraveineuse (Besterman, 1965) à raison de 1 mg toutes les minutes jusqu'à une dose totale de 5 mg, sous contrôle électrocardiographique et hémodynamique. Dans cette catégorie la maladie de Bouveret semble être la plus souvent réduite. La prévention de ces crises paroxystiques est assurée pour des doses quotidiennes comprises entre 40 et 80 mg de propranolol.

— *La fibrillation et le flutter auriculaire :* un effet salutaire du propranolol est de ralentir le rythme ventriculaire dans le flutter, et la fibrillation vraisemblablement par un effet dromotrope négatif. Selon Gibson et Sowton (1969), ceci est obtenu dans 80 p. cent des cas, 6 p. cent seulement retrouvant le rythme sinusal, en cas de fibrillation. Cette conversion pharmacologique est facilitée par l'association de quinidine au propranolol (Duchêne-Marullaz et al., 1971).

Enfin si le propranolol seul ne permet pas une consolidation des succès obtenus par choc électrique ou par une autre thérapeutique, il évite toutefois des paroxysmes tachy-arythmiques survenant soit sur une fibrillation auriculaire chronique, soit sur un rythme sinusal basal.

I. — INFLUENCE DES β -BLOQUANTS SUR L'ELECTROPHYSIOLOGIE AURICULAIRE.

Les effets membranaires auriculaires du propranolol ont été étu-

diés surtout par Morales Aguilera et Vaughan Williams (1965), Pitt et Cox (1968) sur oreillettes de lapin perfusées. Les potentiels d'action transmembranaires ont été dans les deux cas recueillis à l'aide de microélectrodes capillaires.

Effet sur le potentiel d'action sinusal.

Les rapports entre l'action du propranolol sur les cellules automatiques et les doses utilisées sont ici déterminants car l'activité antiarythmique peut être le fait à faible dose d'un mécanisme adrénolytique, à dose plus importante d'un effet membranaire propre.

Aux faibles concentrations de l'ordre de 0,1 mcg/ml, il n'existe pas d'effet direct sur le potentiel d'action sinusal : la dépolarisation diastolique n'est pas modifiée pas plus que les autres paramètres généralement considérés : pente de la phase 0, overshoot, période réfractaire et durée du potentiel d'action. Par contre l'augmentation de la dépolarisation diastolique et les battements spontanés entraînés par la perfusion de la préparation par l'adrénaline sont abolis (Morales Aguilera et Vaughan Williams, 1965).

En l'absence d'adrénaline, à la forte concentration de 3 mcg/ml le propranolol exerce une action directe importante et l'on note :

- une diminution de la pente de dépolarisation diastolique c'est-à-dire de l'automatisme;

- une réduction de la durée du potentiel d'action par raccourcissement des premières phases de repolarisation.

Une concentration supérieure à 3 mcg/ml entraîne outre ces effets, une réduction de la vitesse d'ascension du potentiel d'action et l'overshoot.

Effet sur le potentiel d'action du myocarde banal auriculaire.

Les effets décrits ci-dessus se retrouvent au niveau des cellules auriculaires non spécialisées. De faibles concentrations de propranolol sont inefficaces, alors que des concentrations supérieures ne modifient pas le potentiel de repos, réduisent la vitesse d'ascension de la phase 0, l'amplitude et l'overshoot du potentiel, raccourcissent la durée du potentiel d'action et diminuent l'excitabilité cellulaire, essentiellement lors d'une stimulation rapide.

En conclusion, les effets directs du propranolol sur le potentiel de membrane sont indépendants du blocage β -adrénergique. Le propranolol présente des analogies avec la quinidine et le procainamide mais le terme de quinidine-like parfois utilisé est impropre car le propranolol raccourcirait le potentiel d'action, essentiellement la phase de repolarisation, alors que quinidine et procainamide allongent toutes les phases du potentiel d'action.

Effet sur la période réfractaire auriculaire.

Les études réalisées à l'aide de microélectrodes nous apprennent

que le temps de repolarisation est en général raccourci alors que la période réfractaire effective est en réalité allongée. (Vaughan Williams, 1966; Pitt et Cox, 1968). Cet allongement de la période réfractaire effective est proportionnel à la concentration de propranolol et variable selon la fréquence d'entraînement auriculaire; au niveau des ventricules et plus précisément des cellules de Purkinje, ce phénomène ne se produit pas.

II. — DONNEES OBTENUES PAR LES METHODES DE DAWES ET DI PALMA ET MASCATELLO.

L'action du propranolol sur la fréquence auriculaire maximale a été envisagée par de nombreux auteurs qui voyaient en sa détermination un aspect de l'activité quinidine-like des β -bloquants (Fitzgerald et al., 1972).

Les principaux résultats sont rapportés tableaux VIII et IX pour le propranolol. Selon la méthode de Dawes sur oreillette de cobaye le propranolol à la concentration très faible de 0,1 mcg/ml allonge considérablement la période réfractaire puisque la F.A.M. est abaissée d'environ 15 p. cent. Mais les résultats sont contradictoires et il n'est pas possible d'envisager une dose efficace 50 même approximative; selon Wellens, Dessy et Deklerk (1972), cette D.E. 50 serait de 2 mcg/ml, alors que Pitt et Cox la situent à une concentration inférieure à 1 mcg/ml. Sur le lapin, la D.E. 50 serait, selon Lévy et Richards, voisine de 3,5 mcg/ml.

Cet allongement de la période réfractaire auriculaire se retrouve dans les mesures directes de la P.R.E. effectuées selon la méthode de Di Palma et Mascatello (tableau IX).

Les autres β -bloquants étudiés, pindolol et alprénolol, agissent de la même façon sur la période réfractaire. Selon Reuter et Heeg (1971) l'alprénolol, aux concentrations de $2,5 \cdot 10^{-7}$ à $2,5 \cdot 10^{-5}$ mol./litre, augmente la période réfractaire fonctionnelle de l'oreillette isolée de cobaye sans action dépressive. Enfin le pindolol, étudié par Saameli (1967) sur oreillette de cobaye s'est avéré douze fois moins actif que la quinidine et sept fois moins que le propranolol pour prolonger la période réfractaire auriculaire. Sur oreillette de lapin, le pindolol est 3 fois moins actif que le propranolol sur la période réfractaire (Lubawski et Wale, 1969).

Le problème des corrélations entre les concentrations actives sur oreillettes isolées et les concentrations plasmatiques efficaces après administration orale ou parentérale chez l'Homme, est beaucoup plus complexe que pour les autres antiarythmiques. En effet les concentrations de propranolol nécessaires à une action quinidine-like, soit 3 mcg/ml environ, ne sont jamais retrouvées chez l'Homme. Ainsi

Shand et al. (1970) obtiennent des concentrations plasmatiques inférieures à 215 ng/ml après administration orale de 80 mg de propranolol, ou intraveineuse de 10 mg. Les concentrations employées sur organes isolés sont donc bien supérieures à celles nécessaires au simple blocage adrénergique *in vivo*.

AUTEURS	Animal	Concentration en mcg/ml	Allongement période réfractaire (exprimée en % de diminution de la F.A.M.)
DAWES (1946)	Cobaye	0,1	20 %
RAPER et JOWETT (1967) ..	Lapin	2	25 %
PITT et COX (1968)	Cobaye	1	63 %
BENFEY et VARMA (1965).	Cobaye	1,4	12 %
		4	18 %
WELLENS, DESSY et DEK- LERK (1972)	Cobaye	0,1	12 %
		0,2	30 %
		0,6	26 %
		2	52 %
LEVY-RICHARDS (1963)	Lapin	3,5	49 %

TABLEAU VIII. — Action du propranolol sur la fréquence auriculaire maximale (méthode de Dawes sur oreillette isolée).

AUTEURS	Animal	Concentration en mcg/ml	Allongement période réfractaire effective (en msec ou en % de la valeur initiale)
REUTER et HEEG (1970)...	Cobaye	2,6	32 msec.
ZETTLER et STRUBELT (1971)	Rat	10	50 msec.
	Cobaye	8	50 msec.
LAMEIJER et VANZWIETEN (1973)	Cobaye	3	15 %

TABLEAU IX. — Action du propranolol sur la période réfractaire auriculaire (méthode de Di Palma et Mascatello).

CHAPITRE IV

Travail expérimental

METHODE

DESCRIPTION.

Notre travail expérimental a été poursuivi chez le Chien, animal se prêtant bien à une dissociation auriculo-ventriculaire traumatique. La technique en est la suivante :

— Sur le Chien chloralosé (0,08 g/kg I.V.), placé sous ventilation artificielle, après trachéotomie, le thorax est ouvert après résection de la cinquième côte à droite. Cette résection facilite l'abord auriculaire droit, toutefois il est possible de passer directement dans le cinquième espace intercostal. Deux fils passés sous les veines cave inférieure et supérieure permettent d'interrompre le retour veineux lors de la brèche auriculaire nécessaire à l'écrasement du faisceau de His. La veine azygos, qui se jette dans la veine cave supérieure très près de l'oreillette, est alors liée juste en amont de son abouchement.

Le péricarde est ensuite incisé parallèlement au nerf phrénique, puis perpendiculairement en son milieu de manière à réaliser un lit péricardique, fixé à la paroi thoracique. Cette suspension du cœur permet une meilleure présentation des cavités droites.

Une petite brèche est réalisée à l'extrémité de l'auricule droit, par laquelle on enfonce une pince Kocher. Une traction sur les deux fils interrompt le flux sanguin vers l'oreillette droite. La pince, introduite jusqu'au contact aortique trans-septal est alors refermée sur le septum et vient écraser le faisceau de His. La dissociation auriculo-ventriculaire peut être visible immédiatement, mais des troubles du rythme extrêmement polymorphes peuvent en précéder l'établissement définitif (fibrillation auriculaire, extra-systoles et tachycardie ventriculaire).

Une fois la pince retirée, la circulation est rétablie après un temps ne devant pas excéder quarante-cinq secondes puis la brèche auriculaire refermée.

La dissociation auriculo-ventriculaire définitivement établie, deux électrodes de stimulation sont placées sur l'oreillette droite, l'une sur la partie médiane du nœud de Keith et Flack, l'autre symétriquement par rapport à l'artère du nœud sinusal.

Un électrogramme auriculaire direct est recueilli à l'aide d'une électrode implantée entre les électrodes de stimulation, toujours sur la paroi auriculaire droite (figure 6).



FIGURE 6. — *Implantation auriculaire des deux électrodes de stimulation et de l'électrode de recueil.*

Une jauge de contrainte, cousue sur le ventricule droit permet l'enregistrement de la force des contractions cardiaques.

Le thorax est alors refermé, sans toutefois rétablir le vide pleural, l'animal étant maintenu sous ventilation artificielle. La pression arté-

rielle est enregistrée au niveau de l'artère carotide, à l'aide d'une cellule Statham et un électrocardiogramme recueilli en dérivation DII (figure 7).

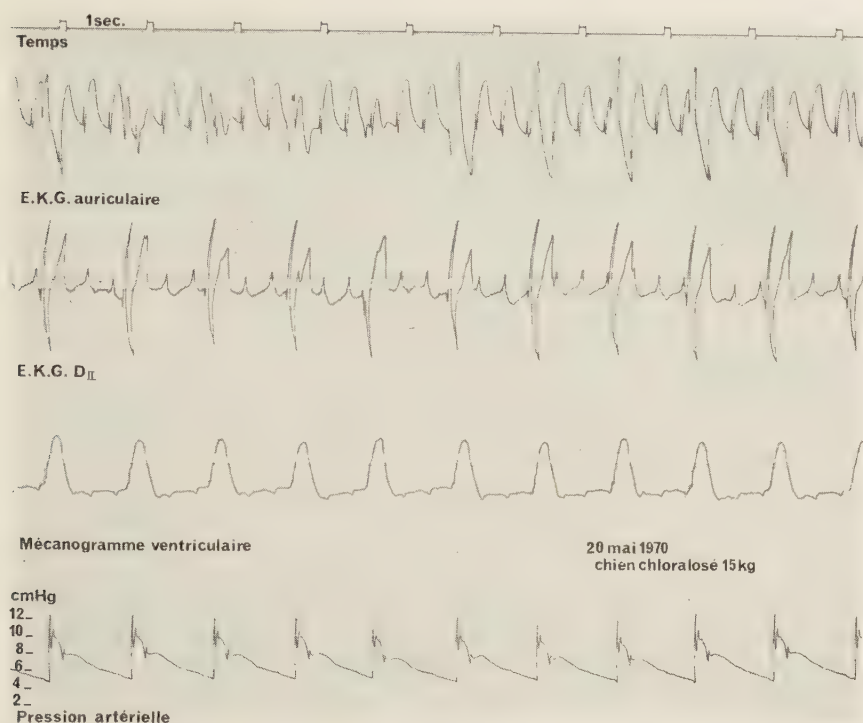


FIGURE 7. — *Dissociation auriculo-ventriculaire.*

Les deux électrodes de stimulation sont reliées à un stimulateur Hugo Sachs, délivrant des impulsions de durée une milliseconde sous une tension de 0,8 volt. Cette stimulation auriculaire, augmentée par paliers de dix puis de cinq impulsions/minute, toutes les cinq secondes, permet de voir à partir de quelle fréquence l'oreillette ne répond plus à chaque stimulus. L'artefact de stimulation nettement visible sur le tracé est suivi régulièrement d'une contraction auriculaire, jusqu'à une certaine valeur où une contraction ne se produit plus pour chaque impulsion. La dernière fréquence où l'oreillette a répondu coup pour coup aux sollicitations électriques est appelée « fréquence auriculaire maximale » (figure 8).

Cette fréquence d'entraînement auriculaire est, nous l'avons vu, le témoin de la période réfractaire effective car il s'agit pour l'oreillette d'assurer la propagation d'influx de plus en plus rapprochés. Lorsque

l'intervalle entre deux stimulus devient inférieur à cette période réfractaire effective, chaque stimulus n'entraîne plus une dépolarisation auriculaire.

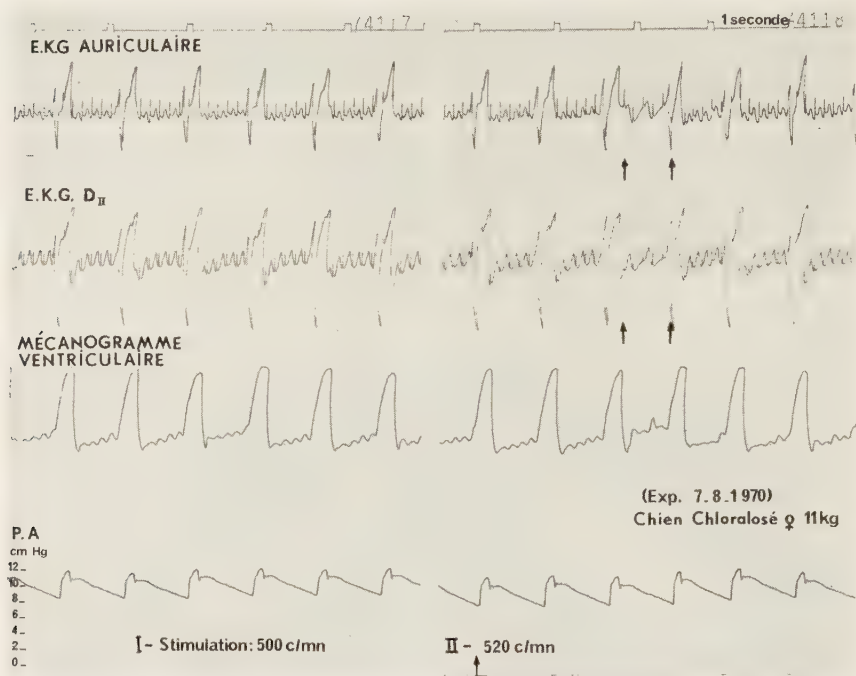


FIGURE 8. — I. Stimulation auriculaire témoin. II. Stimulation avec lâchages.

Très fréquemment, après une phase où n'apparaissent que deux ou trois lâchages par palier, l'oreillette ne répond plus qu'une fois sur deux à la sollicitation. Mais afin de travailler dans des conditions reproductibles, nous avons admis comme valeur de fréquence auriculaire maximale la fréquence précédant celle où l'oreillette refusait de répondre au minimum trois fois à la stimulation.

VALEURS TÉMOINS DE FRÉQUENCE AURICULAIRE MAXIMALE.

A partir de 105 dissociations auriculo-ventriculaires aiguës réalisées au Laboratoire, la fréquence auriculaire maximale moyenne s'établit à 538 systoles/min. ± 4 *. Etant donné le petit nombre d'animaux utilisés dans chacune de nos expérimentations (huit en moyenne) les valeurs de F.A.M. témoins de trois séries expérimentales (disopyramide, diphénylhydantoïne et pindolol) n'entrent pas dans ces limites; les valeurs ont été respectivement de :

* Erreur standard.

518 systoles/min. ± 16			pour la série de la quinidine (7 animaux).
545 systoles/min. ± 8	»	»	du procaïnamide (8 animaux).
495 systoles/min. ± 10	»	»	du disopyramide (10 animaux).
498 systoles/min. ± 16	»	»	de la diphénylhydantoïne (9 animaux).
560 systoles/min. ± 19	»	»	du propranolol (7 animaux).
512 systoles/min. ± 11	»	»	du pindolol (7 animaux).
534 systoles/min. ± 10	»	»	de l'alprénolol (7 animaux).

PROTOCOLE

Les principaux antiarythmiques, dont l'étude électrophysiologique a fait l'objet du chapitre III, ont été étudiées par la méthode décrite ci-dessus.

Le protocole expérimental, identique pour toutes les substances, est le suivant :

1° Dissociation auriculo-ventriculaire.

2° Détermination des valeurs témoins de fréquence auriculaire maximale avant et après suppression de l'innervation cardiomodératrice par le sulfate d'atropine (200 mcg/kg). Trois valeurs identiques sont nécessaires dans chaque cas.

3° Administration intraveineuse toutes les 45 minutes, d'une dose de la substance étudiée et mesure de la F.A.M. 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 et 45 minutes après chaque injection. Etant donné la durée d'action des médicaments ainsi éprouvés, toutes les doses se sont avérées cumulatives.

4° Interprétation statistique des résultats :

Toutes les valeurs obtenues ont fait l'objet d'une étude statistique détaillée, traitée par ordinateur selon la méthode des plans factoriels à deux facteurs contrôlés et à une répétition. Il s'agit du facteur individuel et du facteur temps, et une répétition signifie que, pour un animal, on considère une seule valeur à chaque temps.

Cette méthode permet de résoudre deux questions :

— Pour un temps donné (soit une colonne particulière) existe-t-il des différences significatives dans le groupe constitué par tous les résultats de la colonne considérée?

Dans ce cas, est étudiée l'influence individuelle.

— Pour un animal donné (soit une ligne particulière), existe-t-il des différences significatives dans le groupe constitué par tous les résultats de la ligne considérée?

Dans ce cas est étudiée l'influence du temps.

Le modèle mathématique correspondant à cette méthode est un modèle additif sans interaction car les deux facteurs interviennent indépendamment l'un de l'autre et leurs effets s'ajoutent. Ce modèle conduit à exiger l'homogénéité globale des variances par ligne et par colonne.

En pratique, l'on compare chacun des deux F à celui de la table de SNEDECOR à 0,05 et l'effet sera significatif si le F calculé est supérieur au F indiqué par la table.

Dans le cas d'un effet significatif, c'est-à-dire lorsque la variance de l'effet est significativement différente de la variance résiduelle, l'on recherche parmi les moyennes de l'effet significatif, celles qui sont différentes entre elles et celles qui ne le sont pas, à l'aide d'un test *t* ayant, pour degré de liberté, le produit des deux degrés de liberté, ligne et colonne.

Ainsi résumée, l'expérimentation réalisée au laboratoire de Pharmacologie Médicale de l'U.E.R. de Médecine de Clermont-Ferrand et à l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat, a été menée à bien sur 54 chiens. L'enregistrement polygraphique a permis d'envisager, non seulement l'action des diverses substances sur la fréquence auriculaire maximale mais également sur la fréquence auriculaire propre, la fréquence idio-ventriculaire, la force des contractions et la pression artérielle. Dans ce travail, ne seront rapportées que les variations de la F.A.M. et de la Fréquence auriculaire sous l'effet des principaux antiarythmiques.

RESULTATS

LA QUINIDINE

Nous avons tout d'abord étudié la quinidine, car elle demeure la substance de référence, d'une part sur le plan de la recherche fondamentale grâce à ses effets électrophysiologiques décrits dans un précédent chapitre et d'autre part sur le plan clinique grâce à son utilisation presque exclusive dans le traitement des troubles du rythme auriculaires.

Le gluconate de dihydroquinidine (DHQ), hydrosoluble, contenant 62 % de quinidine a été administré chez sept chiens dont le poids variait entre 13 et 25 kg, à raison de 5 mg/kg toutes les 45 minutes, selon le protocole général proposé ci-dessus.

La dose de 5 mg/kg et, à la limite, celle de 10 mg/kg correspondent à celles administrées en clinique par certains auteurs, par voie intra-

veineuse, le gluconate de DHQ étant dans ce cas injecté en perfusion lente de 15 minutes à la dose totale de 300 à 500 mg, dissous dans 50 à 100 ml de sérum.

Les doses totales de dihydroquinidine injectées se sont échelonnées entre 25 mg/kg et 55 mg/kg. Mais il faut préciser qu'un seul animal est mort de fibrillation ventriculaire spontanée, après 25 mg/kg de DHQ, les autres ayant subi, à des doses variables, des entraînements ventriculaires afin d'en déterminer la fréquence ventriculaire maximale ainsi que le seuil de fibrillation ventriculaire. En résumé, le gluconate de dihydroquinidine ne s'est avéré toxique que chez un seul animal, à 25 mg/kg, trois chiens recevant respectivement 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, et les deux derniers 55 mg/kg.

L'ensemble des résultats figure tableaux X et XI.

Influence sur la fréquence auriculaire maximale (tableau X).

Ce tableau rend compte des valeurs moyennes de fréquence auriculaire maximale recueillies 5, 10, 15, 20 et 25 minutes après l'administration de dihydroquinidine.

Nombre d'animaux	Dose (Cumulative)	F.A.M. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A.M. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)				
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn	25 mn
7	5 mg/kg	518 $\pm$ 16	389 $\pm$ 15	423 $\pm$ 14	437 $\pm$ 10	453 $\pm$ 11	449 $\pm$ 6
6	10 mg/kg	471 $\pm$ 9	371 $\pm$ 10	396 $\pm$ 9	406 $\pm$ 11	419 $\pm$ 8	416 $\pm$ 10
6	15 mg/kg	437 $\pm$ 8	355 $\pm$ 15	371 $\pm$ 11	375 $\pm$ 14	385 $\pm$ 16	387 $\pm$ 14
6	20 mg/kg	399 $\pm$ 19	330 $\pm$ 18	348 $\pm$ 21	359 $\pm$ 23	359 $\pm$ 21	362 $\pm$ 23
6	25 mg/kg	390 $\pm$ 6	328 $\pm$ 10	343 $\pm$ 7	352 $\pm$ 8	353 $\pm$ 5	369 $\pm$ 5
5	30 mg/kg	380 $\pm$ 8	307 $\pm$ 6	318 $\pm$ 7	321 $\pm$ 6	329 $\pm$ 9	336 $\pm$ 9
5	35 mg/kg	362 $\pm$ 6	300 $\pm$ 5	312 $\pm$ 11	322 $\pm$ 9	325 $\pm$ 8	328 $\pm$ 7

TABLEAU X. — *Influence du gluconate de dihydroquinidine sur la fréquence auriculaire maximale.*

La période réfractaire effective auriculaire a été fortement influencée par la quinidine et ceci dès la première dose de 5 mg/kg.

La F.A.M. pour les témoins est de 518 $\pm$ 16 systoles par minute, c'est-à-dire que la série expérimentale est homogène; d'autre part, cette valeur est comparable à celle obtenue chez 105 animaux dissociés, soit 538 $\pm$ 4 systoles par minute.

On note dès la première dose de 5 mg/kg une diminution importante et significative des possibilités auriculaires, la F.A.M. passant dans les 5 premières minutes de 518 à 389 systoles par minute. Par la suite les différentes injections ne font qu'intensifier l'allongement de la période réfractaire, les F.A.M. étant 5 minutes après les 6 injections suivantes de 371, 355, 330, 328, 307 et enfin 300 systoles par minute. Ainsi, à la dose cumulative de 35 mg/kg, administrée par voie I.V. et atteinte 3 heures 30 minutes après la première injection, en tenant compte du temps de récupération de 45 minutes laissé à l'oreillette entre chaque injection, les possibilités auriculaires sont diminuées de 40 % par rapport à leur valeur initiale.

Si maintenant on s'intéresse à la durée d'action de chaque dose de quinidine administrée, on s'aperçoit que la récupération auriculaire n'est jamais complète après 45 minutes; ceci confirme la persistance de l'imprégnation quinidinique. L'étude statistique montre que celle-ci évolue de deux façons différentes selon la dose, permettant de distinguer deux phases dans l'expérimentation :

— La première, jusqu'à la dose de 20 mg/kg, où les valeurs de F.A.M., obtenues 25 minutes après chaque injection, demeurent significativement différentes des valeurs déterminées avant chaque nouvelle administration.

— La deuxième, aux doses supérieures, où la diminution relative de la F.A.M. est plus faible et la récupération beaucoup plus rapide.

Influence sur la fréquence auriculaire (tableau XI).

Nombre d'animaux	Dose (Cumulative)	F.A. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)				
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn	25 mn
7	5 mg/kg	183 ± 10	181 ± 10	176 ± 8	178 ± 9	176 ± 9	181 ± 9
4	10 mg/kg	184 ± 9	186 ± 16	178 ± 15	179 ± 13	178 ± 17	179 ± 15
4	15 mg/kg	163 ± 11	159 ± 11	158 ± 11	158 ± 11	159 ± 11	168 ± 10
4	20 mg/kg	168 ± 18	170 ± 12	171 ± 12	170 ± 12	168 ± 10	158 ± 11
4	25 mg/kg	156 ± 12	150 ± 15	149 ± 14	146 ± 13	146 ± 13	146 ± 13
4	30 mg/kg	146 ± 9	145 ± 10	148 ± 9	148 ± 9	146 ± 10	146 ± 10
4	35 mg/kg	140 ± 12	131 ± 13	136 ± 11	139 ± 10	140 ± 11	140 ± 11

TABLEAU XI. — *Influence du gluconate de dihydroquinidine sur la fréquence auriculaire.*

Dans ces conditions expérimentales (chien chloralosé en bloc auriculo-ventriculaire aigu, après suppression de l'innervation cardio-modératrice), nous nous sommes intéressés à l'action de la quinidine sur la fréquence auriculaire.

Jusqu'à la dose de 20 mg/kg, l'action chronotrope de la quinidine a été pratiquement nulle, ce qui est en accord avec les résultats de Duchêne-Marullaz et al. (1970). L'action vagolytique de la quinidine ne pouvant dans ces conditions se manifester, on aurait pu s'attendre à un effet bradycardisant marqué. En fait, c'est seulement à cette dose que la diminution obtenue devient significative (170 systoles/mn, 5 minutes après l'injection au lieu de 183 systoles/mn comme fréquence de départ). Cet effet chronotrope négatif s'intensifie ensuite pour atteindre 131 systoles/mn, 5 minutes après l'administration de 35 mg/kg.

L'absence de corrélation entre l'action sur le pace-maker auriculaire et la période réfractaire effective n'est pas pour surprendre puisqu'il s'agit en fait de deux effets très différents, le premier impliquant un ralentissement de la dépolarisation diastolique, le deuxième un allongement de la repolarisation.

DONNEES STATISTIQUES

I. — FRÉQUENCE AURICULAIRE MAXIMALE.

1° *Données :*

- TABLEAUX à 7 LIGNES et 8 COLONNES pour 5 mg/kg.
- TABLEAUX à 6 LIGNES et 8 COLONNES pour 10 mg/kg,
15 mg/kg,
20 mg/kg,
25 mg/kg.
- TABLEAUX à 5 LIGNES et 8 COLONNES pour 30 mg/kg,
35 mg/kg.

2° *Résultats (voir Tabl. X) :*

Doses injectées en mg/kg	5	10	15	20	25	30	35
Paramètres statistiques							
Variance commune ...	410,968	216,863	179,304	150,318	128,454	85,633	71,768
Variance intercolonne.	10015,245	5475,071	3533,761	2489,714	2172,342	3001,914	1831,228
F. indice colonne	24,369	25,246	19,708	16,562	16,971	35,055	25,515

3° Conclusions :

— L'effet colonne est significatif à 5 %.

— Tous les traités sont significativement différents des témoins avant injection; seules les valeurs obtenues à la 45^e minute suivant les injections de 25 et 30 mg/kg ne sont pas significatives et prouvent une récupération de l'oreille.

II. — FRÉQUENCE AURICULAIRE.

1° Données :

— TABLEAUX à 7 LIGNES et 8 COLONNES pour 5 mg/kg.

— TABLEAUX à 4 LIGNES et 8 COLONNES pour 10 mg/kg,
15 mg/kg,
20 mg/kg,
25 mg/kg,
30 mg/kg,
35 mg/kg.

2° Résultats (voir Tabl. XI) :

Doses injectées en mg/kg	5	10	15	20	25	30	35
Paramètres statistiques							
Variance commune ...	44,070	52,270	15,625	57,625	22,916	9,598	20,12
Variance intercolonne.	48,979	32,032	29,910	15,960	53,571	12,054	37,38
F. indice colonne	1,111	0,612	1,914	0,276	2,337	1,255	1,85

3° Conclusions :

— L'effet colonne n'est pas significatif à 5 %.

— A chaque dose, aucun traité n'est significativement différent du témoin avant injection.

LE PROCAINAMIDE

Si l'on se réfère aux données électrophysiologiques, le procaïnamide possède des propriétés très proches de celles de la quinidine (Bassett et Hoffman, 1971). Certes, il importe, lorsqu'on fait état de l'influence d'une médication sur les potentiels d'action intra-cellulaires, de bien préciser la cellule dans laquelle les phénomènes électriques sont recueillis : auriculaire ou ventriculaire nodales, myocardi-que banale. Il est nécessaire aussi de comparer la concentration de produit à partir de laquelle on observe une modification des propriétés électriques de la préparation à celle que l'on peut obtenir au niveau de la cellule cardiaque chez un sujet malade.

Nous avons vu que l'utilisation clinique du procaïnamide concer-nait essentiellement les troubles du rythme d'origine ventriculaire. Les posologies utiles ont également été définies. Nous nous sommes demandés si l'échec du procaïnamide dans le traitement des aryth-mies auriculaires pouvait être compris à la lumière des résultats expérimentaux.

Deux doses de procaïnamide ont été utilisées : 20 et 50 mg/kg sur une série de huit chiens d'un poids compris entre 13 et 24 kg. Le choix des doses a été guidé par les résultats de travaux antérieurs, effectués dans le laboratoire, sur l'effet du procaïnamide au niveau de la conduction auriculo-ventriculaire (Duchêne-Marullaz et al., 1967). Il avait été observé que, à la dose de 20 mg/kg, le procaïnamide n'a pas d'influence sur la zone jonctionnelle alors que pour une dose de 50 mg/kg, l'abaissement de la perméabilité des voies de conduction auriculo-ventriculaire devient significatif. Enfin, à 100 mg/kg appa-raissent des blocs de conduction. Il était démontré que l'action du procaïnamide sur la zone jonctionnelle se produit pour des doses très supérieures à celles généralement préconisées en thérapeutique.

L'examen des résultats expérimentaux rapportés tableau XII, appelle une remarque préliminaire : notre but était de comparer deux points d'impact possibles du procaïnamide, aussi avons-nous utilisé des doses identiques. Or, dans ces conditions expérimentales, le pro-caïnamide a montré d'emblée une activité trop intense et rapidement un effet toxique.

Influence sur la fréquence auriculaire maximale (tableau XII).

Nombre d'ani-maux	Dose (Cumulative)	F.A.M. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A.M. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)				
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn	25 mn
8	20 mg/kg	545 ± 8	370 ± 9	390 ± 9	410 ± 10	434 ± 15	440 ± 11
5	70 mg/kg	473 ± 19	226 ± 17	260 ± 13	292 ± 19	306 ± 13	318 ± 14

TABLEAU XII. — *Influence du procaïnamide sur la fréquence auriculaire maximale.*

L'allongement de la période réfractaire effective a été très marqué dès la dose de 20 mg/kg. Cinq minutes après l'injection, la fréquence auriculaire maximale a été abaissée de 175 systoles par minute. Une certaine récupération se fait par la suite. Elle n'a jamais été totale. Trois chiens d'ailleurs ont mal supporté la première injection et par suite, n'ont pas été soumis à la deuxième injection.

Quarante-cinq minutes après l'introduction dans le torrent circulatoire de 20 mg/kg de procainamide, la fréquence auriculaire maximale moyenne n'a pas retrouvé le niveau témoin. La nouvelle injection abaisse de plus de cinquante pour cent ces performances.

Influence sur la fréquence auriculaire (tableau XIII).

Nombre d'animaux	Dose (Cumulative)	F.A. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)				
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn	25 mn
7	20 mg/kg	181 $\pm$ 6	161 $\pm$ 8	164 $\pm$ 6	162 $\pm$ 5	166 $\pm$ 5	167 $\pm$ 5
9	70 mg/kg	171 $\pm$ 6	138 $\pm$ 6	142 $\pm$ 10	151 $\pm$ 13	152 $\pm$ 13	154 $\pm$ 12

TABLEAU XIII. — *Influence du procainamide sur la fréquence auriculaire.*

Dans ces conditions expérimentales, le procainamide a présenté un effet chronotrope négatif important, voisin de celui décrit par Duchêne-Marullaz et al. (1967) chez le chien en rythme sinusal. Cette influence dépressive du procainamide sur la fréquence cardiaque est connue également en clinique, mais ne se manifeste que lorsque l'on atteint des doses toxiques. Peut-être les conditions expérimentales ont-elles favorisé l'apparition de ce phénomène.

En conclusion, l'influence du procainamide sur la période réfractaire auriculaire devra être de nouveau étudiée à doses plus faibles que celles employées ici afin de reposer le problème d'une transposition des résultats expérimentaux à ceux de la thérapeutique.

DONNEES STATISTIQUES

I. — FRÉQUENCE AURICULAIRE MAXIMALE.

1° *Données :*

— TABLEAU à 6 LIGNES et 10 COLONNES pour 20 mg/kg.

— TABLEAU à 4 LIGNES et 10 COLONNES pour 70 mg/kg.

2° *Résultats* (voir Tabl. XII) :

Doses injectées en mg/kg	20	70
Paramètres statistiques		
Variance commune ...	370,170	202,983
Variance intercolonne.	13180,370	16830,083
F. indice colonne	35,606	82,913

3° *Conclusions :*

— L'effet colonne est significatif à 5 %.

— Aux deux doses, les traités sont significativement différents des témoins avant injection.

— Aucun traité ne retrouve, après 45 minutes, une valeur comparable au témoin.

II. — FRÉQUENCE AURICULAIRE.

1° *Données :*

— TABLEAU à 7 LIGNES et 10 COLONNES pour 20 mg/kg.

— TABLEAU à 5 LIGNES et 10 COLONNES pour 70 mg/kg.

2° *Résultats (voir Tabl. XIII) :*

Doses injectées en mg/kg	20	70
Paramètres statistiques		
Variance commune ...	47,222	87,441
Variance intercolonne.	229,396	418,968
F. indice colonne	4,857	4,791

3° *Conclusions :*

— L'effet colonne est significatif à 5 %.

— Aux deux doses, les traités sont significativement différents des témoins avant injection.

— Aucun traité ne retrouve, après 45 minutes, une valeur comparable au témoin.

LE DISOPYRAMIDE

Sekiya et V. Williams (1963), Kabela et al. (1970) ayant souligné l'importance de l'augmentation de la période réfractaire auriculaire engendrée par le disopyramide, nous avons comparé cet antiarythmique aux autres substances étudiées.

Les doses de disopyramide rétablissant chez le Chien un rythme sinusal après les troubles du rythme digitaliques, oscillent entre 1 et 10 mg/kg (Mokler et Arman, 1962; Jequier, 1969); nous avons donc choisi une première administration de 1 mg/kg, puis des injections régulières de 5 mg/kg, soit des doses cumulatives de 1, 6, 11, 16 et 21 mg/kg; 10 chiens de poids compris entre 12 et 22 kg, ont été utilisés. Les doses choisies s'étant révélées rapidement toxiques dans ces circonstances expérimentales, quatre animaux seulement ont pu recevoir la dose de 16 mg/kg et deux la dose de 21 mg/kg. Malgré tout, la valeur des résultats a été constamment significative (tableaux XIV et XV).

La dose de 1 mg/kg n'a entraîné aucune manifestation toxique. Deux animaux sont décédés d'hypotension à la dose de 6 mg/kg, et trois à la dose supérieure de 11 mg/kg. Enfin deux animaux très peu sensibles à la toxicité du disopyramide ont pu recevoir respectivement les doses importantes de 31 et de 41 mg/kg.

Influence sur la fréquence auriculaire maximale (tableau XIV).

La F.A.M., au cours de 10 essais, était initialement de 495 ± 10 systoles/mn. Cette valeur moyenne a été très nettement abaissée par les diverses doses de disopyramide, pour n'être plus que de 309 ± 19 systoles/mn, 5 minutes après l'injection de 6 mg/kg et de 248 ± 29 systoles/mn, 5 minutes après celle de 11 mg/kg. La récupération auriculaire est progressive dans le temps mais jamais complète, toutes les valeurs relevées 25 minutes après chaque injection étant statistiquement différentes des valeurs initiales.

Les effets du disopyramide apparaissent donc comme très nets sur la période réfractaire de l'oreillette, en tout cas plus marqués que ceux observés sur celle du nœud auriculo-ventriculaire (Duchêne-Marullaz et al., 1970).

Nombre d'animaux	Dose (Cumulative)	F.A.M. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A.M. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)				
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn	25 mn
10	1 mg/kg	495 ± 10	429 ± 11	432 ± 12	447 ± 12	450 ± 11	459 ± 11
7	6 mg/kg	466 ± 19	309 ± 19	321 ± 17	342 ± 24	355 ± 23	365 ± 27
7	11 mg/kg	387 ± 27	248 ± 29	263 ± 30	275 ± 32	289 ± 35	292 ± 36
3	16 mg/kg	419 ± 5	311 ± 5	313 ± 5	332 ± 17	348 ± 20	354 ± 10

TABLEAU XIV. — *Influence du disopyramide sur la fréquence auriculaire maximale.*

Influence sur la fréquence auriculaire (tableau XV).

Chaque dose de disopyramide a fortement déprimé le pace-maker auriculaire, la fréquence auriculaire moyenne passant d'une valeur témoin de 189 ± 13 systoles/mn à celle de 150 ± 13 systoles/mn, 25 minutes après la dose de 11 mg/kg.

Nombre d'animaux	Dose (Cumulative)	F.A. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)				
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn	25 mn
9	1 mg/kg	189 ± 13	173 ± 11	176 ± 11	179 ± 11	181 ± 11	181 ± 11
9	6 mg/kg	185 ± 11	146 ± 8	146 ± 10	147 ± 10	149 ± 11	150 ± 11
7	11 mg/kg	171 ± 10	147 ± 10	147 ± 13	149 ± 13	149 ± 13	150 ± 13
4	16 mg/kg	179 ± 9	160 ± 20	156 ± 17	158 ± 17	160 ± 18	160 ± 18

TABLEAU XV. — *Influence du disopyramide sur la fréquence auriculaire.*

DONNEES STATISTIQUES

I. — FRÉQUENCE AURICULAIRE MAXIMALE.

1° *Données :*

- TABLEAU à 10 LIGNES et 11 COLONNES pour 1 mg/kg.
- TABLEAUX à 7 LIGNES et 11 COLONNES pour 6 mg/kg,
11 mg/kg.
- TABLEAU à 3 LIGNES et 11 COLONNES pour 16 mg/kg.

2° *Résultats (voir Tabl. XIV) :*

Doses injectées en mg/kg	1	6	11	16
Paramètres statistiques				
Variance commune ...	440,383	433,575	1124,983	201,696
Variance intercolonne.	3694,600	12307,186	8954,514	2979,433
F. indice colonne	8,389	28,385	7,959	14,771

3° *Conclusions :*

- L'effet colonne est significatif.
- A toutes les doses, les traités sont significativement différents des témoins avant injection.
- Aucun traité ne retrouve, après 45 minutes, une valeur comparable au témoin.

II. — FRÉQUENCE AURICULAIRE.

1° Données :

- TABLEAUX à 9 LIGNES et 11 COLONNES pour 1 mg/kg,
6 mg/kg.
- TABLEAU à 7 LIGNES et 11 COLONNES pour 11 mg/kg.
- TABLEAU à 4 LIGNES et 11 COLONNES pour 16 mg/kg.

2° Résultats (voir Tabl. XV) :

Doses injectées en mg/kg	1	6	11	16
Paramètres statistiques				
Variance commune ...	14,488	124,514	84,230	60,796
Variance intercolonne.	196,366	1081,588	310,985	150,340
F. indice colonne	13,553	8,686	3,692	2,472

3° Conclusions :

- L'effet colonne est significatif à 5 %.
- A chaque dose, les traités sont significativement différents des témoins avant injection.
- Aucun traité ne retrouve une valeur comparable au témoin après 45 minutes.

LA DIPHENYLHYDANTOÏNE

Le problème de la diphénylhydantoïne est plus complexe, car nous l'avons vu, son effet sur la période réfractaire cardiaque est plus discuté.

Récemment, Vaughan Williams, après les travaux de Bigger et al. (1970), a souligné la nécessité de fortes doses de D.P.H. pour déprimer la vitesse de dépolarisation lors d'hypokaliémie, tout en reconnaissant une action antiarythmique semblable à la quinidine et au procainamide. Dans ce travail, les doses choisies l'ont été en fonction de travaux antérieurs sur l'action de la D.P.H. sur la conduction auriculo-ventriculaire. Neuf chiens, pesant entre 11 et 21 kg, ont été utilisés. La solution de D.P.H. nécessairement basique a été injectée lentement à la dose de 5 mg/kg deux fois, puis par 10 mg/kg jusqu'à effet toxique du produit. Comme les autres substances, 45 minutes séparaient chaque administration. Un animal est mort après 30 mg/kg, et quatre après la dose de 60 mg/kg, l'hypotension provoquée par la D.P.H. étant décisive.

Influence sur la fréquence auriculaire maximale (tableau XVI).

L'abaissement de la F.A.M. a été très progressif, la valeur moyenne après 60 mg/kg n'ayant diminué que de 40 % par rapport à la fréquence de départ; cette dépression auriculaire est comparable à celle engendrée par 10 mg d'hydroquinidine. Cette dose de 60 mg/kg est voisine de la DL 50 chez le chien en rythme sinusal : 55 mg/kg selon Carlier et al. (1972), alors que selon ces auteurs, la DL 50 de l'hydroquinidine est également de 55 mg/kg. Bien qu'il soit difficile de comparer la toxicité d'un médicament sur l'animal normal et l'animal en bloc auriculo-ventriculaire, l'on peut conclure à un index d'activité sur la période réfractaire auriculaire bien supérieur pour la quinidine.

Influence sur la fréquence auriculaire (tableau XVII).

Dans le même temps, l'effet chronotrope auriculaire ne s'est manifesté qu'après la dose de 20 mg/kg, mais a été très soutenu et jamais l'oreillette n'a retrouvé la valeur témoin.

Cet effet chronotrope négatif n'est pas retrouvé par tous les auteurs. Helfant et al. (1967) expérimentant sur le Chien aux doses de 5 mg/kg ne le retrouvent pas, contrairement à Strauss et al. (1968) observant un ralentissement de la cadence auriculaire sur oreillette isolée. Chez l'Homme, aux doses thérapeutiques, la fréquence sinusale est peu modifiée.

Nombre d'ani- maux	Dose (Cumulative)	F.A.M. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A.M. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)		
			5 mn	10 mn	15 mn
8	5 mg/kg	498 $\pm$ 16	474 $\pm$ 20	473 $\pm$ 18	480 $\pm$ 18
8	10 mg/kg	479 $\pm$ 16	444 $\pm$ 18	450 $\pm$ 15	450 $\pm$ 15
8	20 mg/kg	452 $\pm$ 15	400 $\pm$ 26	408 $\pm$ 26	417 $\pm$ 25
7	30 mg/kg	417 $\pm$ 23	357 $\pm$ 24	366 $\pm$ 28	365 $\pm$ 29
7	40 mg/kg	365 $\pm$ 29	351 $\pm$ 24	361 $\pm$ 24	365 $\pm$ 26
7	50 mg/kg	363 $\pm$ 26	305 $\pm$ 30	314 $\pm$ 26	324 $\pm$ 27
7	60 mg/kg	336 $\pm$ 26	297 $\pm$ 26	297 $\pm$ 28	304 $\pm$ 29
4	70 mg/kg	347 $\pm$ 32	315 $\pm$ 28	316 $\pm$ 31	332 $\pm$ 23
4	80 mg/kg	341 $\pm$ 31	309 $\pm$ 24	319 $\pm$ 25	318 $\pm$ 26
4	90 mg/kg	320 $\pm$ 25	284 $\pm$ 24	292 $\pm$ 24	298 $\pm$ 21
4	100 mg/kg	300 $\pm$ 27	256 $\pm$ 37	295 $\pm$ 39	295 $\pm$ 39

TABLEAU XVI. — Influence de la diphénylhydantoïne sur la fréquence auriculaire maximale.

Nombre d'ani- maux	Dose (Cumulative)	F.A. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)		
			5 mn	10 mn	15 mn
8	5 mg/kg	214 $\pm$ 9	212 $\pm$ 14	211 $\pm$ 14	213 $\pm$ 14
9	10 mg/kg	199 $\pm$ 13	195 $\pm$ 15	198 $\pm$ 14	199 $\pm$ 15
9	20 mg/kg	199 $\pm$ 15	188 $\pm$ 13	190 $\pm$ 13	191 $\pm$ 14
7	30 mg/kg	189 $\pm$ 12	174 $\pm$ 12	175 $\pm$ 12	177 $\pm$ 12
7	40 mg/kg	195 $\pm$ 8	183 $\pm$ 8	183 $\pm$ 9	187 $\pm$ 9
7	50 mg/kg	174 $\pm$ 11	152 $\pm$ 7	157 $\pm$ 9	159 $\pm$ 9
6	60 mg/kg	166 $\pm$ 9	148 $\pm$ 14	154 $\pm$ 9	154 $\pm$ 9
5	70 mg/kg	162 $\pm$ 8	149 $\pm$ 10	149 $\pm$ 10	149 $\pm$ 10
5	80 mg/kg	151 $\pm$ 9	139 $\pm$ 11	139 $\pm$ 11	121 $\pm$ 18
4	90 mg/kg	145 $\pm$ 12	133 $\pm$ 13	134 $\pm$ 12	140 $\pm$ 11
4	100 mg/kg	140 $\pm$ 12	119 $\pm$ 17	119 $\pm$ 17	136 $\pm$ 11

TABLEAU XVII. — Influence de la diphénylhydantoïne sur la fréquence auriculaire.

DONNEES STATISTIQUES

I. — FRÉQUENCE AURICULAIRE MAXIMALE.

1° Données :

- TABLEAUX à 8 LIGNES et 4 COLONNES pour 5 mg/kg,
10 mg/kg,
20 mg/kg.
- TABLEAUX à 7 LIGNES et 4 COLONNES pour 30 mg/kg,
40 mg/kg,
50 mg/kg,
60 mg/kg.
- TABLEAUX à 4 LIGNES et 4 COLONNES pour 70 mg/kg,
80 mg/kg,
90 mg/kg,
100 mg/kg.

2° Résultats (voir Tabl. XVI) :

Doses injectées en mg/kg	5	10	20	30	40	50
Paramètres statistiques						
Variance commune ...	258,816	400,548	411,882	276,460	205,264	186,492
Variance intercolonne.	1106,666	1978,458	4209,125	2900,238	298,428	1948,755
F. indice colonne	4,275	4,939	10,219	10,490	1,453	10,449

Doses injectées en mg/kg	60	70	80	90	100
Paramètres statistiques					
Variance commune ...	91,209	120,614	47,485	35,000	250,888
Variance intercolonne.	1231,214	686,750	445,645	585,600	1776,566
F. indice colonne	13,498	5,693	9,384	16,731	7,081

3° Conclusions :

- L'effet colonne est significatif à 5 %.
- A toutes les doses, excepté celle de 40 mg/kg, les traités sont significativement différents des témoins avant injection.

II. — FRÉQUENCE AURICULAIRE.

1° Données :

- TABLEAU à 8 LIGNES et 4 COLONNES pour 5 mg/kg.
- TABLEAUX à 9 LIGNES et 4 COLONNES pour 10 mg/kg,
20 mg/kg.
- TABLEAUX à 7 LIGNES et 4 COLONNES pour 30 mg/kg,
40 mg/kg,
50 mg/kg.
- TABLEAUX à 5 LIGNES et 4 COLONNES pour 60 mg/kg,
70 mg/kg,
80 mg/kg.
- TABLEAUX à 4 LIGNES et 4 COLONNES pour 90 mg/kg,
100 mg/kg.

2° Résultats (voir Tabl. XVII) :

Doses injectées en mg/kg	1	10	20	30	40	50
Paramètres statistiques						
Variance commune ...	180,059	37,438	59,657	49,999	10,317	35,799
Variance intercolonne.	14,583	35,888	203,000	310,419	196,428	276,265
F. indice colonne	0,080	0,958	3,402	6,208	19,038	7,716

Doses injectées en mg/kg	60	70	80	90	100
Paramètres statistiques					
Variance commune ..	47,460	10,583	13,250	16,317	102,948
Variance intercolonne.	181,747	146,000	109,500	83,645	422,400
F. indice colonne	3,829	13,795	8,264	5,119	4,103

3° Conclusions :

- L'effet colonne est significatif à 5 % à partir de 20 mg/kg.
- Tous les traités sont significativement différents des témoins à partir de 20 mg/kg.

LES INHIBITEURS β -ADRENERGIQUES

Dans la deuxième partie de ce travail, trois β -bloquants pris respectivement dans les trois premiers groupes de la classification de Fitzgerald (1970) ont été étudiés. Il s'agit de :

1) *l'alprénolol*, stabilisant de membrane et sympathomimétique discret;

2) *du propranolol*, stabilisant de membrane, non sympathomimétique;

3) *du pindolol*, non stabilisant de membrane, sympathomimétique actif.

Nous avons étudié de façon comparative ces trois β -bloquants sur des lots de sept chiens dont le poids variait entre 10 et 25 kg. Chaque substance a été administrée à raison de 0,1, 0,5 et 1 mg/kg, soit des doses cumulatives de 0,1, 0,6 et 1,6 mg/kg. Une dose supplémentaire de 2 mg/kg, soit cumulative de 3,6 mg/kg, a été injectée aux animaux survivants. Ces doses permettent d'assurer dans le cas du propranolol et de l'alprénolol, le blocage des récepteurs bêta. Soulignons que pour le pindolol ce blocage est réalisé pour une dose bien inférieure — environ 10 mcg/kg —, mais cette molécule ne présente pas d'effet « quinidine-like ».

Les tableaux XVIII à XXIII rapportent l'ensemble des résultats obtenus.

Influence sur la fréquence auriculaire maximale (tableaux XVIII, XIX, XX).

Dès la dose de 0,1 mg/kg, le propranolol, le pindolol et l'alprénolol ont respectivement abaissé la fréquence auriculaire maximale de 6,5, 4,7 et 4,4 % à la cinquième minute qui suit l'injection. Les nouvelles valeurs ainsi obtenues n'ont que peu été modifiées 45 minutes après, avant la deuxième administration, toutes étant significativement différentes des témoins.

La F.A.M. a été par la suite réduite respectivement de 5, 7,5 et 5 % pour 0,6 mg/kg, puis de 10,6, 10,2 et 9,7 % pour 1,6 mg/kg. La décroissance des possibilités auriculaires semble donc comparable pour chaque β -bloquant. Mais l'effet dépresseur myocardique du propranolol s'est manifesté chez 3 animaux et celui du pindolol chez un animal, si bien que la récupération moyenne de l'oreillette n'apparaît pas dans la série du propranolol surtout.

Si maintenant sur les animaux qui ont démontré la sensibilité la plus faible à ces deux β -bloquants, l'on administre la dose supérieure de 2 mg/kg (soit 3,6 mg/kg au total), les courbes d'abaissement et de récupération de la F.A.M. sont superposables pour le propranolol et le pindolol, alors que la diminution de la F.A.M. est plus faible avec l'alprénolol.

Influence sur la fréquence auriculaire (tableaux XXI, XXII, XXIII).

L'effet chronotrope auriculaire a été très intéressant à étudier. En effet, le propranolol s'est montré très bradycardisant dès la dose de 0,1 mg/kg, ramenant en 5 minutes la fréquence sinusale de 166 à 138 systoles/minute. Cet effet négatif s'est accentué aux doses suivantes, le rythme auriculaire passant successivement à 130, puis 123 systoles par minute. A 3,6 mg/kg pour les 4 animaux restant, l'effet bradycardisant n'est pas majoré.

Les trois premières doses d'alprénolol ont ralenti, à un moindre degré, le rythme auriculaire qui de 185 systoles/mn est passé à 171, 165 et 149 systoles/mn; la dernière dose de 3,6 mg/kg n'a engendré que peu de modification.

Par contre, le pindolol qui n'a pas ralenti significativement l'oreillette à 0,1 mg/kg, a accéléré la fréquence auriculaire dès la deuxième injection, la faisant passer de 186 à 196, puis 199 systoles par minute. L'effet sympathomimétique du pindolol était demeuré important dans les conditions expérimentales.

En conclusion, le propranolol s'est avéré le plus toxique, entraînant chez la moitié des animaux, des troubles graves de l'automatisme cardiaque à partir de 1,6 mg/kg.

Si l'on ne considère que les animaux s'étant montrés peu sensibles à l'action dépressive du propranolol, le pourcentage d'abaissement de la F.A.M. est comparable à celui entraîné par le pindolol.

Enfin, le pindolol diminue les possibilités maximales auriculaires tout en augmentant la fréquence de l'oreillette.

Nombre d'animaux	Dose en mg/kg	F.A.M. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A.M. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)			
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn
7	0,1	560 $\pm$ 19	524 $\pm$ 15	526 $\pm$ 19	527 $\pm$ 14	526 $\pm$ 19
7	0,6	526 $\pm$ 19	500 $\pm$ 15	490 $\pm$ 19	499 $\pm$ 13	502 $\pm$ 14
6	1,6	492 $\pm$ 13	440 $\pm$ 17	431 $\pm$ 25	421 $\pm$ 36	409 $\pm$ 43
4	3,6	479 $\pm$ 23	400 $\pm$ 22	410 $\pm$ 30	429 $\pm$ 51	436 $\pm$ 46

TABLEAU XVIII. — Action du propranolol sur la fréquence auriculaire maximale.

Nombre d'animaux	Dose en mg/kg	F.A.M. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A.M. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)			
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn
7	0,1	512 $\pm$ 11	488 $\pm$ 14	486 $\pm$ 16	483 $\pm$ 16	492 $\pm$ 16
7	0,6	489 $\pm$ 17	452 $\pm$ 19	463 $\pm$ 18	472 $\pm$ 16	472 $\pm$ 17
6	1,6	502 $\pm$ 14	451 $\pm$ 17	470 $\pm$ 15	474 $\pm$ 17	485 $\pm$ 14
4	3,6	497 $\pm$ 18	392 $\pm$ 37	414 $\pm$ 32	443 $\pm$ 31	451 $\pm$ 32

TABLEAU XIX. — Action du pindolol sur la fréquence auriculaire maximale.

Nombre d'animaux	Dose en mg/kg	F.A.M. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A.M. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)			
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn
7	0,1	534 $\pm$ 10	511 $\pm$ 13	506 $\pm$ 17	506 $\pm$ 17	519 $\pm$ 10
7	0,6	519 $\pm$ 10	495 $\pm$ 10	507 $\pm$ 11	504 $\pm$ 11	508 $\pm$ 14
6	1,6	509 $\pm$ 14	460 $\pm$ 12	471 $\pm$ 9	474 $\pm$ 17	488 $\pm$ 15
4	3,6	469 $\pm$ 21	414 $\pm$ 19	439 $\pm$ 19	451 $\pm$ 21	455 $\pm$ 18

TABLEAU XX. — Action de l'alprénolol sur la fréquence auriculaire maximale.

Nombre d'ani- maux	Dose en mg/kg	F.A. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)			
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn
8	0,1	166 ± 16	138 ± 11	134 ± 11	139 ± 12	138 ± 12
8	0,6	142 ± 11	130 ± 11	129 ± 11	128 ± 11	129 ± 11
6	1,6	129 ± 11	123 ± 11	125 ± 10	124 ± 9	125 ± 10
4	3,6	128 ± 18	121 ± 18	122 ± 16	122 ± 16	124 ± 18

TABLEAU XXI. — Action du propranolol sur la fréquence auriculaire.

Nombre d'ani- maux	Dose en mg/kg	F.A. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)			
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn
8	0,1	188 ± 7	185 ± 6	183 ± 6	184 ± 6	187 ± 6
8	0,6	186 ± 6	196 ± 5	195 ± 5	195 ± 5	194 ± 5
6	1,6	194 ± 7	199 ± 7	198 ± 7	199 ± 7	199 ± 7
4	3,6	196 ± 10	191 ± 7	194 ± 8	196 ± 9	198 ± 9

TABLEAU XXII. — Action du pindolol sur la fréquence auriculaire.

Nombre d'ani- maux	Dose en mg/kg	F.A. avant l'injection (en systoles/mn)	F.A. APRES L'INJECTION (en systoles/mn)			
			5 mn	10 mn	15 mn	20 mn
8	0,1	157 ± 9	171 ± 11	174 ± 12	174 ± 12	174 ± 13
8	0,6	185 ± 13	165 ± 13	166 ± 11	167 ± 11	165 ± 10
6	1,6	174 ± 12	149 ± 6	148 ± 6	151 ± 6	152 ± 6
4	3,6	151 ± 6	156 ± 10	160 ± 11	158 ± 10	163 ± 11

TABLEAU XXIII. — Action de l'alprénolol sur la fréquence auriculaire.

DONNEES STATISTIQUES pour les β -BLOQUANTS

I. — FRÉQUENCE AURICULAIRE MAXIMALE.

1° Données :

- TABLEAUX à 7 LIGNES et 5 COLONNES pour 0,1 mg/kg,
0,6 mg/kg.
- TABLEAU à 6 LIGNES et 5 COLONNES pour 1,6 mg/kg.
- TABLEAU à 4 LIGNES et 5 COLONNES pour 3,6 mg/kg.

2° Résultats (voir Tabl. XVIII, XIX, XX) :

Substance	0,1 mg/kg			0,6 mg/kg		
	Propra-nolol	Pin-dolol	Alpré-nolol	Propra-nolol	Pin-dolol	Alpré-nolol
Variance commune ...	133,946	205,219	183,551	133,946	473,300	110,190
Variance intercolonne.	1241,821	915,285	979,464	1241,821	1389,571	526,857
F. indice colonne	9,271	4,460	5,336	9,271	2,935	4,781

Substance	1,6 mg/kg			3,6 mg/kg		
	Propra-nolol	Pin-dolol	Alpré-nolol	Propra-nolol	Pin-dolol	Alpré-nolol
Variance commune ..	1879,750	114,181	276,193	1644,987	424,212	247,616
Variance intercolonne.	6091,125	2122,791	2091,708	3713,437	6315,062	2002,250
F. indice colonne	3,240	18,591	7,573	2,257	14,886	8,086

3° Conclusions :

— L'effet colonne est significatif à 5 %.

— A 0,1 mg/kg, tous les traités sont significativement différents des témoins avant injection.

— A 0,6 mg/kg et 1,6 mg/kg, tous les traités par le propranolol et l'alprénolol sont significativement différents des témoins avant injection.

— Pour le pindolol, à ces deux doses, seule la valeur obtenue 5 mn après injection est significative.

— A 3,6 mg/kg, seuls les traités par le pindolol et l'alprénolol sont significativement différents des témoins avant injection.

II. — FRÉQUENCE AURICULAIRE.

1° Données :

- TABLEAUX à 8 LIGNES et 5 COLONNES pour 0,1 mg/kg,
0,6 mg/kg.
- TABLEAU à 6 LIGNES et 5 COLONNES pour 1,6 mg/kg.
- TABLEAU à 4 LIGNES et 5 COLONNES pour 3,6 mg/kg.

2° Résultats (voir Tabl. XXI, XXII, XXIII) :

Substance	0,1 mg/kg			0,6 mg/kg		
	Propra-nolol	Pin-dolol	Alpré-nolol	Propra-nolol	Pin-dolol	Alpré-nolol
Variance commune ...	65,275	35,133	47,755	23,851	11,250	35,728
Variance intercolonne.	1344,775	29,062	219,812	264,537	121,250	109,000
F. indice colonne	20,601	0,827	4,602	11,090	10,777	3,050

Substance	1,6 mg/kg			3,6 mg/kg		
	Propra-nolol	Pin-dolol	Alpré-nolol	Propra-nolol	Pin-dolol	Alpré-nolol
Variance commune ...	11,062	8,333	7,026	2,967	6,666	15,499
Variance intercolonne.	37,783	28,333	13,866	28,200	25,000	25,500
F. indice colonne	3,415	3,399	1,973	9,502	3,749	1,645

3° Conclusions :

- L'effet colonne est significatif à 5 %.
- A 0,1 mg/kg, tous les traités par le propranolol et l'alprénolol sont significativement différents des témoins avant injection.
- A 0,6 mg/kg, tous les traités par les 3 β -bloquants sont significativement différents des témoins avant injection.
- A 1,6 mg/kg, seuls les traités par l'alprénolol ne sont pas significativement différents des témoins.
- A 3,6 mg/kg, les traités par le propranolol et le pindolol sont significativement différents des témoins.

Discussion

Une nouvelle méthode d'étude de la période réfractaire auriculaire chez le chien narcosé vient d'être décrite. Elle a permis d'étudier les effets d'antiarythmiques de référence, bien connus des pharmacologues comme des cliniciens. Il est utile d'en discuter l'intérêt en confrontant les résultats qu'elle fournit à ceux que permettent d'acquérir des techniques plus anciennes dont certaines ont été à l'origine de la découverte de médications intéressantes. Il importe surtout d'examiner si le modèle proposé représente une meilleure approche de ce que le thérapeute attend d'un antiarythmique, sachant que l'on englobe sous cette dénomination des substances très disparates par leur point d'impact.

Points d'impact des antiarythmiques.

Certains troubles du rythme, tels les extrasystolies, sont améliorés par des sédatifs centraux, qu'il s'agisse d'alkaloïdes, de tranquillisants ou de barbituriques. C'est là une propriété largement utilisée puisque tous les antiarythmiques majeurs possèdent une forme sédatrice.

D'autres substances interviennent pour réduire l'influence de l'innervation cardiaque extrinsèque. Le système cholinergique réduisant la période réfractaire auriculaire, les vagolytiques pourraient avoir un intérêt puisque s'opposant aux effets de ce système. Cette propriété n'a pas été reprise par les thérapeutes. Peut-être est-ce parce que la posologie des vagolytiques est difficile à adapter, leur chef de file, l'atropine étant, à faibles doses chez l'Homme, plus un vago-mimétique qu'un vagolytique.

Par contre on a déjà souligné le succès des agents capables de bloquer les récepteurs adrénergiques β , autrement dit de soustraire le cœur aux effets de l'innervation cardioaccélétratrice. Le problème de leur efficacité sera évoqué dans cette discussion.

Certains antiarythmiques vont agir directement au niveau du cœur. Il est bon de définir l'étage auquel ils vont s'adresser, parfois de façon très préférentielle : les uns auront un impact auriculaire; d'autres interviendront sur la zone jonctionnelle, modérant l'influence sur les ventricules des troubles du rythme dont l'origine se trouve à l'étage auriculaire. Des sections du faisceau de His n'ont-elles pas été proposées dans ce but? D'autres antiarythmiques enfin vont agir, et c'est le cas de la plupart, essentiellement au niveau des ventricules.

L'électrophysiologie a jeté un jour nouveau sur les conceptions du mécanisme d'action des antiarythmiques; malheureusement, les différentes revues d'ensemble concernant ce problème font apparaître une certaine confusion lorsqu'on ne précise pas la cellule ou le tissu étudié. Dans le premier cas, on peut faire état des modifications de l'allure de la courbe de dépolarisation, des périodes réfractaires absolues et relatives. Dans le deuxième cas, on ajoute les notions capitales de période réfractaire effective et de temps de retour à la normale. Il est indispensable enfin de préciser la cellule choisie, l'endroit où le tissu isolé a été prélevé. Le comportement d'une cellule *pacemaker* auriculaire, d'une cellule du réseau de Purkinje ou d'une cellule du myocarde banal peut être bien différent, les formes qu'affectera la dépolarisation de celles-ci étant loin d'être superposables.

Le pharmacologue doit rassembler le plus de faits possibles sur l'intimité des mécanismes et l'électrophysiologie à l'échelon unitaire est alors d'un intérêt certain. Celle-ci doit être utilisée conjointement à la biochimie dont elle reflète certains processus. Ainsi sont ouvertes les voies de la pharmacologie moléculaire.

Mais le rôle du pharmacologue est aussi d'améliorer les thérapeutiques existantes et d'en découvrir de nouvelles. Dans ce domaine, la probabilité d'une découverte intéressante dépend essentiellement du nombre de molécules essayées : c'est pourquoi il est indispensable d'avoir des modèles expérimentaux très fiables et faciles à réaliser. Les études *in vitro*, portant sur organe isolé, telle la méthode de Dawes, répondent, dans l'esprit de beaucoup, à ces critères.

Méthodes in vitro ou in vivo?

Il s'agit d'un problème difficile qui ne saurait être résolu de façon systématique et définitive. L'organe isolé est une excellente méthode de premier triage lorsqu'on recherche des molécules susceptibles de bloquer des récepteurs spécifiques, histaminiques, cholinergiques par exemple. Les méthodes *in vitro*, d'emblée, répondent au problème de la concentration utile, permettent une comparaison chiffrée avec les produits de référence ou entre des molécules d'une même série, établissent enfin la nature de l'interaction. La pharmacocinétique précisera si l'administration par voie orale ou veineuse permet au produit de parvenir à saturer les récepteurs intéressés. Il restera alors à examiner l'influence possible de la substance choisie sur les systèmes autres que les récepteurs incriminés.

Il s'agit là d'une conception idéale du problème; les récepteurs sont exceptionnellement définis en pharmacologie et l'on manque encore de précision sur le rôle joué par certains autacoïdes dans les phénomènes physiopathologiques : sérotonine, kinines, prostaglandines. Tout progrès concernant les processus biochimiques impliqués dans tel ou tel dérèglement de l'organisme augmentera l'intérêt des procédés *in vitro*. C'est une voie d'abord à ne négliger dans aucun domaine, en particulier dans la pathologie cardiaque.

Le clinicien restera souvent très sensible aux méthodes faisant appel à des organismes entiers, dans lesquelles on choisira, pour l'administration des molécules actives, la voie même devant être utilisée chez l'homme (dans certains cas ces méthodes appliquées en premier triage permettent un gain de temps). L'exemple des antitusifs situe le problème. L'animal de choix est ici le chat. Le réflexe tussigène peut être déclenché par l'excitation du bout central du laryngé supérieur ou par excitation mécanique de la trachée. Le plus souvent, l'on choisit la voie d'administration veineuse, or une longue expérience a montré l'intérêt de la voie duodénale. En effet certains produits ont été rejetés parce que, introduits dans le torrent circulatoire, leur toxicité était trop forte. D'autres molécules, actives par voie veineuse, ne l'étaient plus par voie digestive. En adoptant dans les premiers essais la voie duodénale, on réduit le nombre d'expériences, la fiabilité est d'emblée satisfaisante et la rentabilité également meilleure.

Objections a priori concernant la méthode d'étude de la fréquence auriculaire maximale.

La méthode utilisée dans ce travail appelle quelques remarques qui limitent l'interprétation des résultats. Elle emploie des chiens narcosés et tout narcotique est un agent pharmacodynamique possédant des effets spécifiques. Elle nécessite une intervention chirurgicale relativement traumatisante : l'anesthésie, la mise en place d'une ventilation artificielle, l'ouverture du thorax, amènent la fréquence cardiaque à une valeur moyenne de 135 systoles par minute alors qu'elle n'est que de 60 à 70 systoles par minute dans les conditions idéales de la téléélectrocardiographie chez le chien non narcosé au repos. L'intervention sur le faisceau de His augmente encore cette tendance à la tachycardie puisque la fréquence auriculaire chez les chiens dissociés est de l'ordre de 159 systoles par minute.

C'est dire que dans de telles conditions expérimentales, le tonus cardio-modérateur est diminué, alors que la mise en jeu orthosympathique est au contraire exaltée. Il demeure toutefois une certaine emprise permanente de l'innervation cardio-modératrice car l'atropine est susceptible, sur ces préparations, d'augmenter encore la fréquence auriculaire jusqu'à une valeur moyenne de 196 systoles par minute. La différence entre les valeurs citées est hautement significative.

L'introduction des médications par voie intraveineuse peut être

discutée dans la mesure où certains des produits étudiés ne sont jamais en thérapeutique utilisés par cette voie. On peut discuter également du bien-fondé des injections cumulatives réalisées, certaines doses ne tenant pas suffisamment compte des possibilités thérapeutiques.

Enfin les dosages systématiques sanguins des différentes substances n'ont pu être pratiqués et la concentration sanguine du produit au moment de l'effet maximal n'est donc pas connue. Mais existe-t-il une bonne correspondance entre la concentration sanguine et la concentration tissulaire, singulièrement cardiaque des différents antiarythmiques?

Concentrations sanguine et tissulaire des antiarythmiques :

Ce problème complexe et d'un intérêt pratique évident, a été largement abordé pour la quinidine (Hiatt et Quinn, 1945; Faucon et al., 1969). La fréquence des accidents parfois dramatiques observés avec cet antiarythmique pourrait-elle être réduite en connaissant mieux la concentration plasmatique utile. C'est poser l'intérêt de la quinidinémie à partir de laquelle certains cliniciens souhaiteraient déterminer la posologie efficace.

L'expérience montre que la plupart des organes contiennent la quinidine à des concentrations très supérieures à celles qui existent dans le plasma. Selon Faucon et al. (1969), le taux très élevé de quinidine dans un grand nombre d'organes : cœur, poumons, reins, foie, rate, cerveau, muscle du squelette, dépendrait tout à la fois de facteurs physiques qui conditionnent la solubilité de la quinidine dans le protoplasme cellulaire et de facteurs hémodynamiques. Quoi qu'il en soit, le rapport entre les concentrations auriculaires et plasmatiques de quinidine peut être compris chez le chien entre 2,20 et 4,69. Il est vraisemblable qu'il en est de même chez l'homme.

Influence de la quinidine, du procainamide, du disopyramide et de la diphenylhydantoïne sur la F.A.M. (fig. 9).

Il est difficile de déterminer quelle prolongation de la période réfractaire auriculaire est nécessaire à la réduction d'une fibrillation. L'extrapolation à un effet thérapeutique défini des résultats expérimentaux rapportés ici est aléatoire; il est donc apparu utile de trouver un terme commun de comparaison : nous avons choisi la dose efficace 40 (DE 40), c'est-à-dire la quantité d'antiarythmique injectée à dose cumulative réduisant de 40 p. cent la F.A.M. Cette DE 40 a été comparée aux concentrations plasmatiques à partir desquelles se manifestent des effets cliniques satisfaisants, et les chiffres ainsi obtenus figurent dans le tableau XXIV.

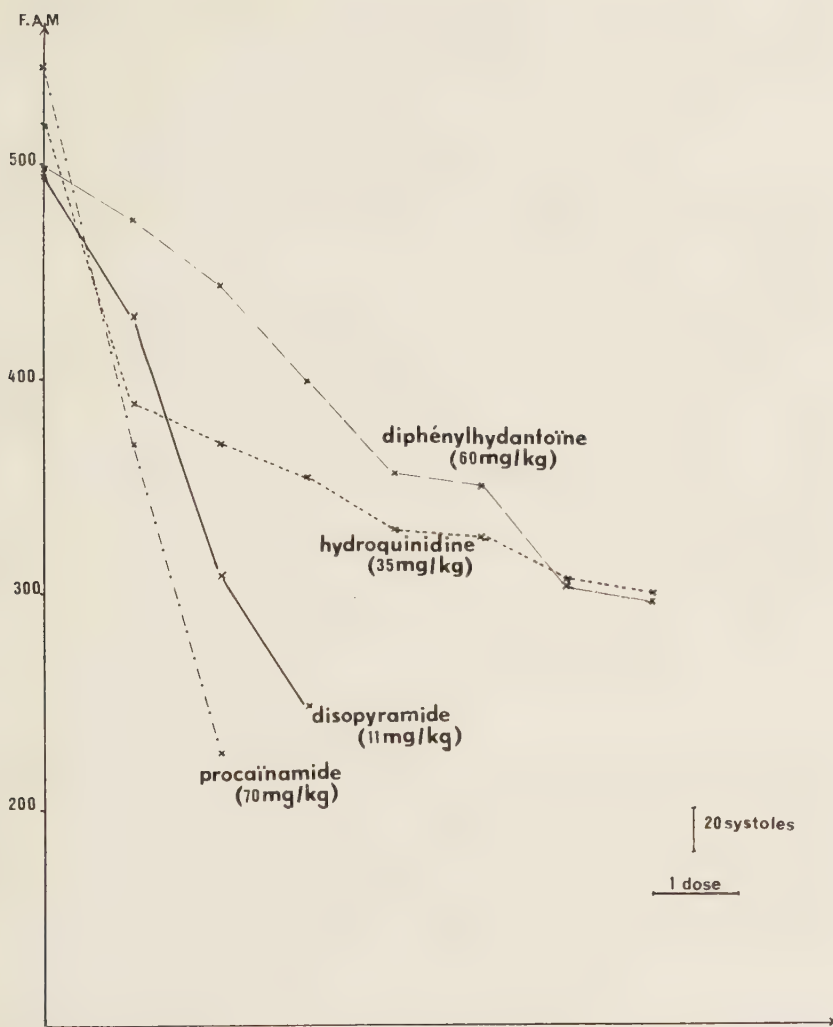


FIGURE 9. — Effets comparatifs sur la fréquence auriculaire maximale. (Valeurs de F.A.M., cinq minutes après chaque injection.)

On remarque que dans les méthodes *in vitro*, la quinidine et la diphenylhydantoin présentent des activités très comparables alors que le procainamide apparaît de trois à six fois moins efficace. Par contre, l'ordre d'activité apparaît le même que ce soit par la méthode d'entraînement auriculaire ou pour les concentrations plasmatiques correspondant aux doses efficaces en clinique. Mais, en ce qui concerne l'action sur la période réfractaire auriculaire, la concentration plas-

matique de médications qui, tels le procainamide et la diphénylhydantoïne, n'ont pas de pouvoir important sur les troubles du rythme auriculaire, n'a qu'un intérêt relatif.

Anti- arythmiques	EFFETS sur la F.A.M. (D.E. 40)		Concentration plasmatique aux doses efficaces en clinique
	chez le chien en bloc auriculo- ventriculaire	sur oreillette isolée de lapin	
Quinidine	10 mg/kg	14 mcg/ml (Sekiya et Vaughan Williams, 1963)	2 mcg/ml
Procainamide	20 mg/kg	40 mcg/ml (Giulano, 1970) 50 mcg/ml (Wellens et al., 1971)	5 mcg/ml
Diphényl- hydantoïne	60 mg/kg	10 mcg/ml (Jensen et Katzung, 1970)	10-18 mcg/ml
Disopyramide	6 mg/kg	Légèrem ^t > 16 mcg/ml (Sekiya et Vaughan Williams, 1963)	—

TABLEAU XXIV. — Comparaison des doses efficaces 40 pour cent (D.E. 40) des principaux antiarythmiques sur la F.A.M. in vivo et in vitro, avec leurs concentrations plasmatiques efficaces en clinique.

Mais admettons l'hypothèse que pour réduire une fibrillation auriculaire, il soit nécessaire d'allonger la période réfractaire de quarante pour cent. Les doses thérapeutiques seraient pour un humain de soixante-dix kilogrammes respectivement de 0,7 g, 1,4 g et 4 g pour la quinidine, le procainamide et la diphénylhydantoïne. Or, les doses thérapeutiques journalières sont de 0,80 g à 1,60 g pour la quinidine par voie buccale, de 0,250 g à 1 g en perfusion lente pour le procainamide, de 10 mg/kg par voie veineuse et de 500 mg/jour par voie buccale pour la diphénylhydantoïne. Selon cette hypothèse et les résultats donnés par l'étude de la fréquence auriculaire maximale aux doses supportées par l'homme, seule la quinidine peut être active dans les troubles du rythme auriculaire. C'est bien ce que confirme l'expérience thérapeutique. Par contre, il existe une discordance très nette entre les conclusions que l'on peut tirer des essais *in vitro* et les résultats thérapeutiques.

Les effets du disopyramide se rapprochent beaucoup de ceux de la quinidine. Si, a priori, sa marge thérapeutique a pu paraître inférieure à celle de la quinidine, Lisin et Carlier (1973) ont, sur le chien, attiré l'attention sur un rapport dose efficace-dose toxique plus favorable pour le disopyramide que pour la quinidine. Compte tenu de la dose pondérale efficace (1,5 mg/kg pour le disopyramide et 5 mg/kg pour la quinidine), la dose supportée est plus élevée pour le disopyramide et les effets hémodynamiques moins importants que pour la quinidine.

La réduction importante de la F.A.M. obtenue dans nos conditions expérimentale (40 % pour 1 mg/kg) confirme, en outre, les excellents résultats cliniques rapportés par Rulhière et Delepierre (1972). Sur 33 tentatives de réduction d'arythmie complète, ces auteurs ont obtenu 60 % de succès, sans aucun accident ni incident. Au troisième mois, 70 % de ces succès étaient toujours en rythme sinusal.

La méthode d'entraînement auriculaire apparaît donc, a priori, comme satisfaisante dans la prédiction des effets antiarythmiques auriculaires. Il reste bien sûr à réaliser une pharmacologie prévisionnelle à partir de cette technique, autrement dit, de proposer une substance nouvelle au clinicien et que ce dernier en reconnaisse l'intérêt.

Influence des β -bloquants adrénergiques sur la fréquence auriculaire maximale (fig. 10).

Trois β -bloquants adrénergiques : le propranolol, le pindolol et l'alprénolol ont été utilisés. Ils diffèrent entre eux d'abord par l'intensité de leur pouvoir de bloquer les récepteurs adrénergiques cardiaques. Si on donne le coefficient 1 au propranolol, les scores sont respectivement de l'ordre de 4,6 et 0,6 pour le pindolol et l'alprénolol. De plus, ils apparaissent à des places différentes dans les classifications des β -bloquants adrénergiques qui ont été proposés. Rappelons que pour Fitzgerald (1969), le propranolol possède un effet stabilisant de membrane sans activité sympathomimétique intrinsèque; le pindolol n'a pas d'effet stabilisant de membrane, mais possède une action sympathomimétique intrinsèque, l'alprénolol enfin a un effet stabilisant de membrane et une activité sympathomimétique intrinsèque qui serait plus marquée que celle du pindolol.

On aurait donc pu supposer que l'influence de ces trois β -bloquants adrénergiques sur la fréquence auriculaire maximale pourrait être différente. Or, l'abaissement des performances auriculaires a été comparable pour les trois substances jusqu'à la dose cumulative de 3,6 mg/kg. Comme il a été dit dans l'exposé des résultats, un certain nombre de sujets qui n'ont pas supporté l'injection de 2 mg/kg de propranolol, ont été exclus de ces résultats. Seule cette dernière dose permet de dissocier l'alprénolol qui n'abaisse la F.A.M. que de 12 p. 100 alors que pindolol et propranolol la réduisent de 23 p. 100 environ.

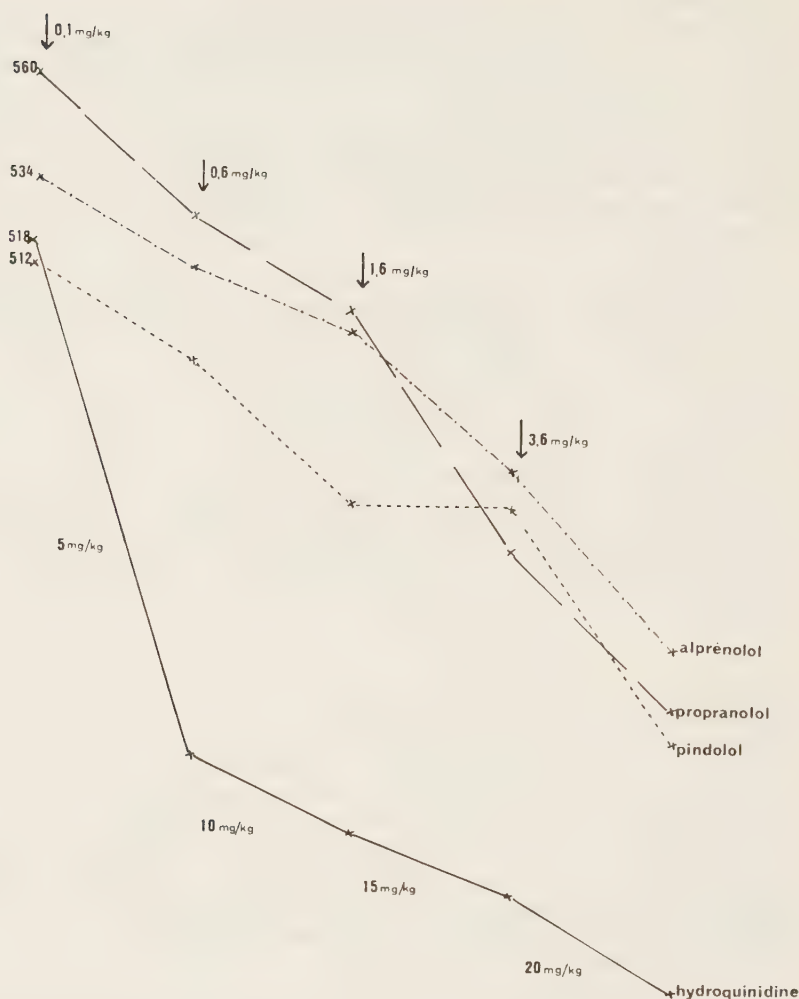


FIGURE 10. — Action comparative des β -bloquants et de l'hydroquinidine sur la F.A.M. (Valeurs obtenues cinq minutes après chaque injection).

Dans quelle mesure le pouvoir β -bloquant est-il responsable de la réduction de cette fréquence auriculaire maximale. Il est difficile de le dire de façon précise; si cette influence était seule en cause, le pindolol aurait dû avoir une action plus rapide que celle de l'alprénolol, les récepteurs adrénergiques β étant bloqués pour des concentrations très faibles de pindolol.

En fait, le problème apparaît plus complexe qu'il ne semble à priori. Interviennent, d'une part, les facteurs tendant à allonger la période réfractaire: suppression de l'influence orthosympathique, action directe sur l'électrophysiologie de la cellule cardiaque et d'autre part, l'effet qui, au contraire, favorise la réduction de la période

réfractaire, c'est-à-dire le pouvoir sympathomimétique intrinsèque relativement important pour le pindolol et non négligeable pour l'alprénolol. Il est bien entendu difficile de préciser, dans quelle mesure, ces différentes actions s'opposent et cela d'autant plus que les effets varient selon les doses de produits utilisées.

L'exploration de la technique de la fréquence auriculaire maximale est à peine commencée : l'influence de l'innervation cholinergique a été envisagée d'abord. On sait que la clonidine, dont le pouvoir vagomimétique est bien connu, élève les performances auriculaires. Par contre, l'atropine augmente légèrement la période réfractaire étudiée de cette façon. Les deux faits sont bien en accord.

Aucune conclusion n'a pu être tirée des quelques expériences dans lesquelles on a recherché l'influence de l'innervation adrénergique. La bistellectomie et les ganglioplégiques réduisent légèrement la fréquence auriculaire maximale. Mais les résultats sont encore trop parcellaires pour que l'on puisse en faire état, et surtout pour qu'un pourcentage puisse être défini et comparé à ce que l'on observe après β -bloquant. L'appréciation en est délicate car la bistellectomie crée un traumatisme nouveau. Des essais témoins seront nécessaires pour en évaluer l'importance.

D'autres propriétés de ces trois β -bloquants pourraient-elles être invoquées pour expliquer la diminution de la fréquence auriculaire maximale?

Singh et Vaughan Williams (1970) étudiant l'action du propranolol et de l'alprénolol sur le potentiel d'action cellulaire de cellules auriculaires banales, ont montré que la diminution de la vitesse d'élévation du potentiel d'action apparaissait pour de faibles concentrations. Pour une concentration de 0,15 mcg/ml, la réduction était de 30 p. 100. A cette dose, aucun effet n'était observé sur le seuil électrique d'excitation, sur la fréquence auriculaire maximale et la force de contraction. Les résultats acquis sur organes isolés seraient donc en faveur d'une relative dissociation entre l'effet sur la vitesse d'élévation du potentiel d'action et la période réfractaire effective auriculaire.

Ce fait est confirmé par Fitzgerald et al. (1971). Pour ces auteurs, le propranolol modifierait la force des contractions et ralentirait la conduction auriculo-ventriculaire par effet β -bloquant jusqu'à une dose de 2,56 mg/kg. Au-delà, interviendrait l'influence directe sur les échanges ioniques membranaires. Il en résulte que c'est bien vraisemblablement par effet β -bloquant que le propranolol, le pindolol et l'alprénolol abaissent la fréquence auriculaire maximale.

Effet quinidine-like, effet stabilisateur de membrane.

Dans cette discussion, on a évité les termes d'effet stabilisateur de membrane ou encore d'effet quinidine-like. Ces expressions sont employées largement dans des sens souvent différents. Dire qu'un antiarythmique a un effet quinidine-like, ce serait admettre qu'il

possède toutes les propriétés de la quinidine. Or, celles-ci sont complexes puisqu'elles portent, non seulement sur les échanges ioniques à l'échelon cellulaire, mais encore sur la période réfractaire effective, sur l'automatisme sinusal et sur l'innervation cardiaque extrinsèque. Or, aucune autre substance n'imité la quinidine dans tous ces domaines.

En réalité, initialement ce terme de quinidine-like a été créé pour comparer les effets des antiarythmiques sur les potentiels intracellulaires à l'échelon unitaire. Encore, serait-il souhaitable de toujours définir la cellule choisie. Il est, de toute façon, discutable d'utiliser une molécule comme type de référence systématique d'une classe pharmacodynamique. Un exemple a déjà été cité : l'effet atropinique au niveau du cœur : est-ce la bradycardie (à faible dose) ou la tachycardie (à dose moyenne et forte)?

La même confusion règne sur la définition et sur l'emploi des termes effets stabilisants ou stabilisateurs de membrane. La stabilisation de membrane représente, pour certains, une réduction des dépolarisations, pour d'autres, un effet dépresseur myocardique, ou plus simplement encore un effet antiarythmique.

En réalité, un stabilisant de membrane est une substance qui s'oppose à la dépolarisation sans modifier le potentiel de membrane. Or, beaucoup de substances possèdent de telles propriétés sans être, pour autant, des antiarythmiques puissants : c'est le cas des anesthésiques locaux, des antihistaminiques, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, des cholinomimétiques directs comme l'acétylcholine, indirects comme les inhibiteurs de la cholinestérase, la yohimbine, le magnésium, etc.

Cette action stabilisante s'explique par une réduction de la perméabilité de tous les ions, en particulier sodium, potassium, calcium. Or, on sait le rôle du potassium dans la dépolarisation des cellules non pace-makers et le rôle du calcium comme intermédiaire entre la dépolarisation membranaire et la contraction musculaire.

En conclusion :

La méthode d'entraînement de l'oreillette chez le chien en dissociation auriculo-ventriculaire aiguë, apparaît donc comme un modèle expérimental satisfaisant. Toutefois, il importe de répéter qu'une technique ne fait véritablement ses preuves, non pas lorsqu'elle reconnaît un effet déjà utilisé par le thérapeute, mais bien lorsqu'elle permet de proposer une médication nouvelle.

Il est, par ailleurs, indispensable de bien explorer toutes les circonstances susceptibles d'influencer les résultats. On ne connaît encore qu'imparfaitement les effets de l'innervation cardiaque extrinsèque sur la période réfractaire auriculaire. Par ailleurs, on a été

frappé de voir combien il était indispensable de maintenir constante la température centrale des animaux, toute tendance à l'hypothermie étant suivie d'une réduction de la fréquence auriculaire maximale.

Mais l'une des joies de l'expérimentation réside plus peut-être dans le nombre de problèmes soulevés que dans la quantité de réponses apportées.

CONCLUSIONS

Une méthode d'étude de la période réfractaire sur l'oreillette *in situ* est proposée chez le chien chloralosé.

1) La technique consiste à réaliser une dissociation auriculo-ventriculaire par écrasement du faisceau de His, puis à entraîner l'oreillette droite à des fréquences de plus en plus élevées par paliers, jusqu'à ce que la stimulation ne soit plus suivie d'une réponse coup pour coup.

Ainsi est définie la fréquence auriculaire maximale. Cette technique est donc l'application sur l'animal entier, de celle décrite par Dawes (1946), sur l'oreillette isolée.

2) Ont été introduits par voie veineuse, des antiarythmiques de référence à doses cumulatives à raison d'une injection toutes les quarante-cinq minutes. On a étudié l'évolution de la fréquence auriculaire maximale sous l'influence, d'une part, du gluconate de dihydroquinidine, du procaïnamide, du disopyramide, de la diphénylhydantoïne, d'autre part de bêta-bloquants adrénergiques : propranolol, pindolol, alprénolol.

3) La quinidine réduit de 40 p. 100 la fréquence auriculaire maximale dès 10 mg/kg. Il s'agit d'une dose tout à fait compatible avec une utilisation en thérapeutique humaine où la posologie est de 0,80 g à 1,50 g par jour; cela d'autant plus que la quinidine s'accumule dans les tissus où sa concentration est supérieure à la concentration sanguine.

4) Le procaïnamide a été administré à deux doses seulement, choisies pour permettre une comparaison avec des essais précédents sur la perméabilité des voies de conduction. La première dose de 20 mg/kg, nettement supérieure aux doses cliniques, réduit de 40 p. 100 la fréquence auriculaire maximale. Le procaïnamide, on le sait, n'a d'ailleurs pas donné de résultats probants dans le traitement des arythmies auriculaires.

5) Le disopyramide s'est avéré efficace à 1 mg/kg. Il s'agit toutefois d'une substance relativement toxique par voie veineuse, ce qui en limite l'emploi en thérapeutique. Son introduction relativement récente comme médication ne permet pas encore de préciser définitivement ses effets préférentiels.

6) Le diphénylhydantoïne agit essentiellement dans les troubles du rythme ventriculaires. Il faut de fortes doses pour modifier nettement la fréquence auriculaire maximale.

7) Les trois bêta-bloquants utilisés réduisent de façon comparable, les possibilités maximales des oreillettes à suivre une fréquence imposée. Toutefois, aux doses de 3,6 mg/kg, les performances ne sont réduites que de 25 p. 100. Cet effet peut être rapporté, semble-t-il, au seul blocage des récepteurs bêta-adrénergiques.

8) La méthode proposée, beaucoup plus que la méthode de Dawes, paraît donner des résultats en expérimentation animale, susceptibles d'être transposés en thérapeutique humaine.

Le 4 décembre 1973.

Le Doyen,

G. MEYNIEL.

Le 3 décembre 1973.

Le Président de la Thèse,

P. DUCHENE-MARULLAZ.

BIBLIOGRAPHIE

- ADRIAN E.D. — The recovery process of excitable tissues. — I. *J. Physiol.*, 1920, 54, 1. — II. *J. Physiol.*, 1921, 55, 193.
- ALLES G.A., ELLIS C.H. — Comparative actions of certain compounds like alpha fagarine. — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1948, 94, 416.
- BASSETT A.L., HOFFMAN B.F. — Antiarrhythmic drugs electrophysiological actions, — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1971, 11, 143.
- BELLET S., FINKELSTEIN D., GILMORE H. — Study of a long acting quinidine preparation; experience in normal subjects and in patients with myocardial abnormality. — *Arch. Intern. Med.*, 1957, 100, 750.
- BELLET S. — Clinical disorders of the heart beat. — 1971, *Lea and Febinger*, Philadelphia.
- BENFEY B.G., VARMA D.R. — Antisymphathomimetic and antifibrillatory effects of pronethalol and propranolol. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1966, 26, 3.
- BERRY K., GARLETT E.L., BELLET S., GEFTER W.I. — Pronestyl in treatment of ectopic rhythms. — *Amer. J. Med.*, 1951, 11, 431.
- BESTERMAN E.M., FRIEDLANDER. — Clinical experiences with propranolol. — *Postgrad. Med.*, 1965, 41, 526.
- BIGGER J.T.Jr., BASSETT A.L., HOFFMAN B.F. — Effects of diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers (abstract.). — *Fed. Proc.*, 1967, 26, 2934.
- BIGGER J.T.Jr., BASSETT A.L., HOFFMAN B.F. — Electrophysiological effects of diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers. — *Circulat. Res.*, 1968, 22, 221.
- BIGGER J.T.Jr., WEINBERG D., KOVALICK A.T.W., HARRIS P.D., CRANFIELD P.C., HOFFMAN B.F. — Effects of diphenylhydantoin on excitability and automaticity in the canine heart. — *Circulat. Res.*, 1970, 26, 1.
- BLACK J.W., CROWTHER A.F., SHANKS R.G., SMITH I.H., DORNHORST A.C. — New adrenergic beta-receptor antagonist. — *Lancet*, 1964, 1, 1080.
- BORY M., POGGI L., SERRADIMIGNI A., AUDIER M. — Applications thérapeutiques d'un bêta-bloquant adrénérique, le propranolol, en cardiologie. — *Cœur et Méd. Int.*, 1969, 8 (2), 273.
- BROWN B.B., ACHESON G.H. — The influence of procaine and some related compounds upon experimental auricular flutter in the dog. — *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1951, 102, 200.

- BURN J.H., VAUGHAN WILLIAMS E.M., WALKER J.M. — Effects of acetylcholine in the heart-lung preparation including the production of auricular fibrillation. — *J. Physiol.*, 1955, 128, 4 P.
- CARLIER J., LISIN N., NBUYAMBA P. — Les effets hémodynamiques, toxiques et électrocardiographiques du disopyramide chez le chien, comparés à ceux provoqués par quatre autres antiarythmiques. — 1972, Symposium intern. sur le disopyramide;
- CARLSON A.J. — Comparative physiology of the invertebrate heart. — VI. The excitability of the heart during the different phases of the heart beat. — *Amer. J. Physiol.*, 1960, 16, 67.
- CARLSON A.J. — On the mechanism of the stimulating action of tension of the heart. — *Amer. J. Physiol.*, 1907, 18, 149.
- CARRON C., JULLIEN A., BUCHER B. — Synthesis and pharmacological properties of a series of 2-piperidino-alkanol derivatives. — *Arzneim. Forsch.*, 1971, 21, 1992.
- COLTART D.J., GIBSON D.G., SHAND D.G. — Plasma propranolol levels associated with suppression of ventricular ectopic beats. — *Brit. Med. J.*, 1971, 5747, 490.
- CORABCEUF E., VASSORT G. — Effects of tetrodotoxin, tetraethyl ammonium and Mn on myocardial activity. — *C.R. Acad. Sci.*, Paris, 1967, 264, 1072.
- COVINO B.G., SHANNON C.M. — Effect of several new antiarrhythmic agents on atrial contractility. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1969, 178, 185.
- COWLES ANDRUS E., CARTER E.P. — The refractory period of the normally beating dog's auricle; with a note on the occurrence of auricular fibrillation following a simple stimulus. — *J. Exper. Med.*, 1930, 51, 357.
- DAVIS W.G. — A comparison of the local anesthetic quinidine-like and adrenergic β -blocking activities of five β -receptors antagonists. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1970, 22, 284.
- DAWES G.S. — Synthetic substitutes for quinidine. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1946, 1, 90.
- DAWES G.S. — Synthetic substitutes for quinidine. — *Brit. J. Med.*, 1946, 12, 43.
- DAWES G.S., VANE J.R. — Repetitive discharges from the isolated atria. — *J. Physiol.*, 1951, 112, 28 P.
- DAWES G.S. — Experimental cardiac arrhythmias and quinidine like drugs. — *Pharmacol. Rev.*, 1952, 2, 43.
- DAWES G.S., VANE J.R. — The refractory period of atria isolated from mammalian heart. — *J. Physiol. Lond.*, 1956, 132, 611.
- DE BOER S. — On the fibrillation of the heart. — *J. Physiol.*, 1921, 54, 400.
- DE ELIO F.J. — The action of acetylcholine, adrenaline and other substances on the refractory period of the rabbit auricle. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1947, 2, 131.
- DELEVETI A.F., POINDEXTER C.A. — Plasma concentrations of quinidine with particular reference to therapeutically effective levels in 2 cases of paroxysmal nodal tachycardia. — *Amer. Heart J.*, 1946, 32, 697.
- DI PALMA J.R., LAMBERT J.L., REISS R.A., SCHULTS J.E. — Relationship of chemical structure to antifibrillatory potency of certain alpha fagarine like compounds. — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1950, 98, 251.
- DI PALMA J.R., MASCATELLO A.V. — Analysis of the actions of acetylcholine atropine, epinephrine and quinidine on heart muscle of the cat. — *J. Pharmacol.*, 1951, 101, 243.

- DRAPER M.H., WEIDMANN S. — Cardiac resting and action potentials recorded with an intra-cellular electrode. — *J. Physiol.*, 1951, 115, 74.
- DUCHÊNE-MARULLAZ P., LAPALUS P., LAVARENNE J., CONDAT M. — Influence de la dihydroquinidine sur la fréquence auriculaire maximum du Chien en bloc auriculo-ventriculaire. — *C.R. Soc. Biol.*, 1970, 164, 1698.
- DUCHÊNE-MARULLAZ P., LAVARENNE J., LAPALUS P., BOUCHER M., CHASSAING C. — L'hypertonie vagale engendrée par la clonidine modifie-t-elle la période réfractaire auriculaire du chien chloralosé. — *C.R. Soc. Biol.*, 1972, 166, 101.
- DUCHÊNE-MARULLAZ P., PIGNIDE L., CHOLLET P. — L'association quinidine propranolol dans le traitement de la fibrillation auriculaire. Faits expérimentaux et cliniques. — *Revue des C.H.U.*, 1971, 18, 76.
- DUCHÊNE-MARULLAZ P., LAVARENNE J., COMBRE A., LAPALUS P., BOUCHER M. — Modifications de la période réfractaire auriculaire par suppression de l'innervation cardio-modératrice chez le chien chloralosé. — *C.R. Soc. Biol.*, 1971, 165, 1910.
- DUMONT C., LAURENT J. — Studies of antiarrhythmic activity of a substance trial on isolated guinea-pig atrium stimulated electrically. — *J. Pharmacol.*, 1971, 2, 381.
- DUTEIL J., NADAUD J., HENRY M., ASSOUS E., GOMBERT R. — Etude pharmacologique du chlorhydrate de (Naphtyloxy-1)-4-hydroxy-3 Butyramidoxine ou LL 1530. Activité antiarythmisanse. — *Ther.*, 1973, 28, 703.
- ELLIS C.H. — Screening of drugs of antiarrhythmic activity. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1970, 1530. Activité antiarythmisanse. — *Ther.*, 1973, 28, 703.
- FAUCON G., ARMAND J., EVREUX J. Cl., BADINAND A. — Fixation tissulaire de la quinine. — *Thér.*, 1969, 24, 881.
- FITZGERALD J.D. — Perspectives in adrenergic beta receptor blockade. — *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1969, 10, 292.
- FITZGERALD J.D., WALE J.L., AUSTIN M. — The haemodynamic effects of ($\pm$) Propranolol, dextropranolol, oxprenolol, practolol and sotalol in anesthetized dogs. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1972, 17, 123.
- FRAISSE A. — Action d'un inhibiteur des bêta-récepteurs adrénergiques, le propranolol, dans le traitement des troubles du rythme cardiaque et de l'angor Purkinje and ventricular fibers. — *Circulation*, 1969, 40 (suppl. 3), 36.
- GIBSON D., SOWTON E. — The use of beta-adrenergic receptor blocking drugs in dysrhythmias. — *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1969, 12, 16.
- GIULANO H. — Comparaison of cardiac activity of a new antiarrhythmic drug pipazetate with quinidine, procainamide, antazoline and D.P.H. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1970, 188, 188.
- GOLD H. — Quinidine in disorders of the heart. — 1950, New York. Paul B. HOEBER, Inc.
- GOVIER W.C. — The mechanism of the atrial refractory period change produced by ouabain. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1965, 148, 100.
- GOVIER W.C., MOSAL N.C., WHITTINGTON P., BROOM A.H. — Myocardial α and β adrenergic receptors as demonstrated by atrial functional refractory period changes. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1966, 154, 255.
- HARRIS A.S., KOKERNOT R.H. — Effects of diphenylhydantoin sodium and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, 163, 505.
- HELFANT R.H., SCHERLAG B.G., DAMATO A.N. — The electrophysiological properties of diphenylhydantoin sodium (Dilantin) as compared to procainamide in the normal and digitalized dog. — *Circulation*, 1967 b, 36, 108.

- HIATT E.P., QUINN J.P. — The distribution of quinine, quinidine, cinchonine and cinchonidine in fluids and tissues of dogs. — *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1945, 83, 101.
- HODGKIN A.L., HUXLEY A.F. — A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. — *J. Physiol.*, 1952, 117, 500.
- HODGKIN A.L. — Ionic movements and electrical activity in giant nerve fibers. — *Proc. Roy. Soc. Belg.*, 1958, 148, 1.
- HOFF H.E., NAHUM L.H. — Production of auricular fibrillation by application of acetyl- β -methylcholine chloride to localized regions on the auricular surface. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, 129, 428.
- HOFFMAN B.F. — The action of quinidine and procaine amide on single fibers of dog ventricle and specialized conduction system. — *Ann. Acad. Brasil. Cienc.*, 1958, 29, 365.
- HOFFMAN B.F., CRANFIELD P.F. — Electrophysiology of the heart, Mac Graw Hill Book Company, Inc. New York, 1960.
- HOFFMAN B.F., CRANFIELD P.F. — Physiological basis of cardiac arrhythmias. — *Amer. J. Med.*, 1964, 37, 670.
- IGLAUER A., DAVIS D., ALTSCHULE M.D. — Auricular fibrillation in normal intact animals after the intra-venous injection of mecholyl (acetyl- β -methylcholine). — *Amer. Heart J.*, 1941, 22, 47.
- JEQUIER R., DERAEDT R., PLONGERON R., VANNIER B. — Congrès international sur le disopyramide. — Venise, 11 et 12 septembre 1969.
- JENSEN R.A., KATZUNG B.G. — Electrophysiological actions of diphenylhydantoin on rabbit atria. — *Circulat. Res.*, 1970, 26, 17.
- KABELA E., PASTELIN G., SCHEFFER L., SANCHEZ PEREZ S., MENDEZ R. — Etude expérimentale du disopyramide. — Laboratoire de Pharmacologie de l'Institut National de Cardiologie de Mexico, 1970.
- KAYDEN H.T., STEELE J.M., MARK L.C., BRODIE B.B. — Procaine amide in cardiac arrhythmias. — *Circulation*, 1951, 4, 13.
- KAYDEN H.J., BRODIE B.B., STEELE J.M. — Procaine amide. — *Circulation*, 1957, 15, 118.
- KINSMAN J.M., HANSEN W.R., MC CLENSON R.J. — Procaine amide in the treatment of cardiac arrhythmias. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1951, 222, 365.
- KRAYER O., MANDOKI J.J., MENDES C., RUBIO G.R. — Veratrum alkaloids action of adrenaline and of veratramine on the functional refractory period of the auriculo-ventricular transmission in the heart-lung preparation. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1951, 103, 412.
- LAMEIJER W., VAN ZWIETEN P.A. — On the quinidine-like action of some anti-arrhythmic agents. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1973, 25, 168.
- LANG T.W., BERNSTEIN H., BARBIERI F., GOLD H., CORDAT E. — Digitalis toxicity. Treatment with diphenylhydantoin. — *Arch. Intern. Med.* (Chicago), 1965, 116, 573.
- LANGENDORFF O. — *Arch. Ges. Physiol.*, 1895, 6, 292.
- LÉVÊQUE P.E. — Production of atrial fibrillation in dogs by thyroid administration and acetylcholine injection. — *Circulat. Res.*, 1956, 4, 108.
- LÉVÊQUE P.E. — Auricular fibrillation by acetylcholine injection during hypopotassemia. — *J. Pharmacol.*, 1957, 120, 38.

- LÉVY J.V., RICHARDS V. — Inotropic and metabolic effects of three β -adrenergic receptor blocking drugs on isolated rabbit left atria. — *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1963, 150, 361.
- LEWIS T., DRURY A.N., BULGER H.A. — Observations upon flutter and fibrillation. VII : The effect of vagal stimulation. — *Heart*, 1921, 8, 141.
- LEWIS T., DRURY A.N. — Revised views of the refractory period, in relation to drugs reputed to prolong it, and in relation to circus movement. — *Heart*, 1926, 13, 95.
- LING G., GÉRARD R.W. — The normal membrane potential of frog sartorius fibers. — *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1949, 34, 383.
- LISIN N., CARLIER J. — Comparaison des effets de la disopyramide et de l'hydroquinidine chez l'animal. — *Arch. Mal. Cœur*, 1973, 10, 1329.
- LOCKE F.S., ROSENHEIM O.J. — *J. Physiol.*, 1908, 36, 205.
- LOOMIS T.A., KROP S. — Auricular fibrillation induced and maintained in animals by acetylcholine or vagal stimulation. — *Circulat. Res.*, 1955, 3, 390.
- LOVE W.S. — Effect of quinidin and strophantin upon refractory period of tortoise ventricle. — *Heart*, 1926, 13, 87.
- LUBAWSKI I., WALE J. — Studies with L.B.46, a new receptor blocking drug. — *Europ. J. Pharmacol. Netherl.*, 1969, 6, (3), 345.
- LUCCHESI B.R., WHITSITT L.S., STICKNEY J.L. — Antiarrhythmic effects of beta adrenergic blocking agents. — *Am. N.Y. Acad. Sci.*, 1967, 139, 940.
- MAC LEOD P., REYNOLDS A.K. — Effect on cardiac arrhythmias. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1962, 138, 437.
- MAREY E.J. — Des excitations électriques du cœur. Physiologie Expérimentale. Travaux du Laboratoire de M. MAREY, 1876, Paris, Masson, vol. II, 63.
- MAREY E.J. — La circulation du sang. — Paris, 1881, Masson & C^{ie}.
- MARK L.C., LOTT W.A., COOPER J.R., BRODIE B.B. — The action of procaine amide [N. 1 (2-diethylaminoethanol) p. aminobenzamid] on ventricular arrhythmias. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1950, 98, 21.
- MILLER H., POLLOCK R.C., GRIFFITH G.C. — Fatal agranulocytosis resulting from procaine derivative. — *J. Clin. Lab. Med.*, 1951, 38, 850.
- MOKLER C.M., VAN ARMAN C.G. — Pharmacology of a new antiarrhythmic agent, γ -diisopropyl-amino- α -phenyl- α (2-pyridyl) butyramide (SC 7031). — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1962, 136, 114.
- MORALES AGUILERA A., VAUGHAN WILLIAMS E.M. — Effects on cardiac muscle of beta-receptor antagonists in relation to their activity as local anesthetics. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1965, 24, 332.
- MOSEY L., TYLER M.D. — The effect of diphenylhydantoin sodium (Dilantin), procaine hydrochloride, procaine amide hydrochloride, and quinidine hydrochloride upon ouabain induced ventricular tachycardia in anesthetized dogs. — *Circulat.*, 1954, 10, 65.
- NOTH P.H., ESSEX H.E., BARNES A.R. — The effect of intravenous injection of acetylcholine on the electrocardiogram of the dog. — *Proc. Staff. Meeting Mayo Clin.*, 1939, 14, 348.
- OLSSON B., COTOT S., VARNAUSKAS E. — Monophasic action potential and sinus rhythm stability after conversion of atrial fibrillation. — *Acta Med. Scan.*, 1972, sous presse.

- PAMINTUAN J.C., DREIFUS L.S., WATENABE Y. — Comparative mechanisms of anti-arrhythmic drugs. — *Amer. J. Cardiol.*, 1970, 26, 512.
- PASTELIN G., SCHEFFLER L., SANCHEZ-PEREZ S., MENDEZ R. — Experimental study on disopyramide as antiarrhythmic. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1970, 10, 291.
- PITT M.D., COX B.A. — The effect of the beta-adrenergic antagonist propranolol on rabbit atrial cells with the use of the ultra microelectrode technique. — *Amer. Heart J.*, 1968, 76 (2), 168.
- POWELL C.E., SLATER I.H. — Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro-analog of isoproterenol. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1958, 122, 480.
- PRINZMETAL M. — The auricular arrhythmias. — 350 Charles. C. Thomas, Springfield III, 1952.
- PRINZMETAL M., ISHIKAWA K., OISHI H., OZKAN E., WAKAYAMA J., BAINES J.M. — Effects of quinidine on electrical behavior in cardiac muscle. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1967, 157, 659.
- RAPER C., JOWETT A. — Antifibrillary and anti-adrenaline activity of β -receptor blocking drugs. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1968, 1, 353.
- REUTER H. — The dependance of slow inward current in Purkinje fibers on the extracellular calcium concentration. — *J. Physiol.*, 1967, 192, 479.
- REUTER N., HEEG E. — Beeinflussung der funktionellen Refraktärzeit und der Kontraktionskraft elektrisch gereizter Meerschweinervorhöfe durch Antiarrhythmica und β -Rezeptorenblocker. — *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmak.*, 1971, 268, 323.
- ROBINSON G.C. — The influence of the vagus nerves on the faradized auricles in the dog's heart. — *J. Exper. Med.*, 1913, 17, 429.
- ROSATI R., WALLACE A.G. — Electrophysiologic effects of diphenylhydantoin (Dilantin) on the heart of awake dogs (Abstract). — *Amer. J. Cardiol.*, 1967, 19, 147.
- ROSENBLUETH A., GARCIA RAMOS J. — Studies on flutter and fibrillation. II. The influence of artificial obstacles on experimental auricular flutter. — *Amer. Heart J.*, 1947, 33, 677.
- ROUGIER O., VASSORT G., GARNIER D., GARGOUIL Y.M., CORABIEUF E. — Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential. — *Pflugers Arch. Ges. Physiol.* — 1969, 308, 91.
- RULLIÈRE R., DELEPIERRE F. — La réduction des fibrillations auriculaires par le disopyramide. — *Cœur et Médecine Interne*, 1972, 11, (3), 581.
- RUSSEL J.M., HARVEY S.C. — Effects of diphenylhydantoin on canine atria and a-v. conduction system. — *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1969, 182, 219.
- SCHAEER H. — Wirkung von Dehydrobenzperidol, Chinidin und Propranolol auf die effektive Refraktärzeit und die spontane Impulsbildung von Meerschweinchen Vorhöfen. — *Arch. (Naunyn-Schmiedebergs) Pharmakol. exper. Pathol. Dtsch.*, 1968, 260, 193.
- SCHERF D. — Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.Y., 1947, 64, 233.
- SCHERF D., TERRANOVA. — Mechanism of auricular flutter and fibrillation. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, 159, 137.
- SCHIFF. — Der Modus der Herzbewegung. — *Arch. Physiol. Heilkunde*, 1850, 11, 68.
- SEGBERS M. — Le battement auto-entretenu du cœur. — *Arch. Int. Pharmacodyn. et Théor.*, 1947, 75, 144.

- SEKIYA A., VAUGHAN WILLIAMS E.M. — Comparison of antifibrillatory actions and effect on intracellular cardiac potentials of pronethalol, disopyramide and quinidine. — *British. J. Pharmacol.*, 1963, 21, 473.
- SHAND D.G., NUKOLLS E.M., OATES J.A. — Plasma propranolol levels in adults. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1970, 11, 112.
- SINGH B.N., VAUGHAN WILLIAMS E.M. — Local anesthetic and anti-arrhythmic actions of alprenolol relative to its effect on intracellular potentials and other properties of isolated cardiac muscle. — *Br. J. Pharmac.*, 1970, 38, 749.
- SINGER D.H., TEN EICK R.E. — Pharmacology of cardiac arrhythmias. — *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1969, 11, 488.
- SOKOLOW M. — Further experiences with serum quinidine concentration as a guide in the treatment of chronic auricular fibrillation and flutter. — *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 963.
- SOMANI P., LUM B.K.B. — Antiarrhythmic action of β -adrenergic blocking agents. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1965, 147, 194.
- STEIN E., KLEINFELD M. — Effects of diphenylhydantoin on membrane potentials of Purkinje and ventricular muscle fibers on dog heart. — *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1969, 45, 110.
- STOCK J.P.P. — Beta-adrenergic blocking drugs in the clinical management of cardiac arrhythmias. — *Amer. J. Cardiol.*, 1966, 18, 144.
- STRAUSS H.C., BIGGER J.T.Jr., BASSETT A.L., HOFFMAN B.F. — Actions of diphenylhydantoin on the electrical properties of isolated rabbit and canine atria. — *Circulat. Res.*, 1968, 23, 463.
- SURTSHIN A., RUCKNAGEL D.L. — Vagal sensitivity and the production of auricular fibrillation in hyperthyroid dogs. — *Amer. Heart J.*, 1953, 45, 781.
- SZEKERES L., VAUGHAN WILLIAMS E.M. — Antifibrillatory action. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1962, 160, 470.
- SZEKERES L. — L'effet antiarythmique. — *Act. Pharmacol.*, 1966, 19, 149.
- SZEKERES L., PAPP J.G. — Antiarrhythmic compounds. — *Prog drug. Res.*, 1968, 12, 292.
- TRIPOD J. — Fibrillation cardiaque et activité antifibrillante sur le cœur isolé de mammifère. — *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1951, 85, 121.
- VARGAFTIG B.B., COIGNET J.L. — Absence d'activité antiarythmique détectée par une association de méthodes pharmacologiques chez deux β -bloqueurs adrénergiques. — *Thér.*, 1969, 24, 853.
- VAUGHAN WILLIAMS E.M. — The mode of action of quinidine on isolated rabbit atria interpreted from intra-cellular records. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1958 a, 13, 276.
- VAUGHAN WILLIAMS E.M., SZEKERES L. — A comparison of tests for antifibrillatory action. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1961, 17, 424.
- VAUGHAN WILLIAMS E.M., SEKIYA A. — Prevention of arrhythmias due to cardiac glycosides by block of β -sympathetic receptors. — *Lancet*, 1963, 1, 420.
- VAUGHAN WILLIAMS E.M. — Mode of action of beta-receptor antagonists on cardiac muscle. — *Amer. J. Cardiol.*, 1966, 18, 399.
- WALLACE A.G., CLINE R.E., SEALY R.E., YOUNG W.G., TROYER W.G. — Electrophysiologic effects of quinidine. Studies using chronically implanted electrodes in awake dogs with and without cardiac denervation. — *Circulat. Res.*, 1966, 19, 960.

- WATANABE Y., DREIFUS L.S. — Interaction of quinidine and potassium on atrio-ventricular transmission. — *Circulat. Res.*, 1967, 20, 434.
- WATANABE Y., DREIFUS L.S. — Concepts actuels de la genèse des arythmies cardiaques. — *Cœur et Médecine Interne*, 1970, X, 3, 441.
- WEDD A.M., BLAIR H.A., WARNER R.S. — The action of procainamide on the heart. — *Amer. Heart J.*, 1951, 42, 399.
- WEIDMAN S. — The effect of the cardiac membrane potential on the rapide availability of the sodium carrying system. — *J. Physiol.*, 1955, 127, 213.
- WELLENS D., DESSY F., DE KLERK L. — Antiarrhythmic drugs and maximum driving frequency of isolated guinea-pig auricles. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1971, 190, 2, 411.
- WEST T.C., TURNER L.D., LOOMIS T.A. — Effects of acetylcholine on mechanical and electrical properties of isolated rabbit auricle: their relationship to the genesis of arrhythmias. — *J. Pharmacol.*, 1954, 111, 475.
- WEST T.C., AMORY D.W. — Single fiber recording of the effects of quinidine at atrial and pacemaker sites in the isolated right atrium of the rabbit. — *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1960, 130, 2, 183.
- WIGGERS C.J., WEGRIA R. — Ventricular fibrillation due to a single localized induction and condense shocks during the vulnerable phase of ventricular systole. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, 131, 296.
- WINBURY M.M. — Relation between atrial and ventricular antiarrhythmic assay methods: rationale for a screening program. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1956, 64, 574.
- WOSKE H., BELFORD J., FASTIER N., CHANDLER MC C. BROOK S. — The effect of procaineamide on excitability refractoriness and conduction in the mammalian heart. — *J. Pharmacol.*, 1953, 107, 134.
- ZETTLER G., STRUBELT O. — Action of antiarrhythmic drugs on refractory period and contractility of isolated rat and guinea-pig atria. — *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 1971, 29 (suppl. 4), 335.

